

Aus der Klinik für Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten
des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. D. Fliser

**Charakterisierung der Veränderung von NT-proBNP (Δ NT-proBNP)
als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse
bei chronischer Nierenerkrankung**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2018

vorgelegt von: Matthias Scharberger

Tag des Kolloquiums:

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung / Abstract	5
1 Einleitung	9
1.1.1 Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung	9
1.1.2 Definition der chronischen Nierenerkrankung.....	9
1.1.3 Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate als Nierenfunktionsparameter	10
1.1.4 Zusammenhang zwischen chronischer Nierenerkrankung und kardiovaskulärer Erkrankung.....	10
1.1.5 Ursachen der erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeit.....	11
1.1.6 Chronische Nierenerkrankung als kardiovaskulärer Risikofaktor.....	12
1.2.1 Natriuretische Peptide in der Diagnostik von kardiovaskulären Erkrankungen.....	12
1.2.2 Synthese, physiologische Wirkmechanismen, Elimination von BNP / NT-proBNP	13
1.2.3 Physiologische Einflussgrößen von BNP / NT-proBNP	14
1.2.4 Pathologische Einflussgrößen von BNP / NT-proBNP (kardiale Erkrankungen)	14
1.2.5 Pathologische Einflussgrößen von BNP / NT-proBNP (nicht-kardiale Erkrankungen)....	15
1.2.6 Pharmakologische Einflussgrößen von BNP / NT-proBNP	15
1.2.7 Laboranalytische Vorteile von NT-proBNP	16
1.3 Fragestellung	17
2 Material und Methoden	19
2.1 Patienten	19
2.2 Studienübersicht, Ein- und Ausschlusskriterien, Endpunkte	19
2.3 Ablauf.....	21
2.4 Definition kardiovaskulärer Risikofaktoren	22
2.5 Definition eines Ereignisses	22
2.6 Studiendesign	23
2.7 Berechnung des Delta-Wertes.....	24
2.8 Anzahl der eingeschlossenen Patienten	24
2.9 Statistik	25
3 Ergebnisse	27
3.1 Patientencharakteristika.....	27
3.2 Patientencharakteristika (Fortsetzung)	31

3 Ergebnisse (Fortsetzung)	
3.3 Absolute Veränderung von NT-proBNP über die Zeit (Δ NT-proBNP absolut)	35
3.4 Prozentuale Veränderung von NT-proBNP über die Zeit (Δ NT-proBNP prozentual)	43
3.5 Vergleich der Vorhersagekraft von Δ NT-proBNP gegenüber einem Einzelwert von NT-proBNP	51
4 Diskussion	54
4.1 Chronische Nierenerkrankung und kardiovaskuläre Erkrankung	54
4.2.1 Erstmalige Untersuchung von Δ BNP	55
4.2.2 Δ BNP in absoluter Darstellung	56
4.2.3 Δ BNP in prozentualer Darstellung	56
4.2.4 Δ BNP in kategorialer Darstellung	56
4.2.5 Übertragung der Erkenntnisse von Δ BNP auf Δ NT-proBNP	57
4.2.6 weitere Studien zu Δ BNP / Δ NT-proBNP	58
4.3.1 BNP / NT-proBNP bei chronischer Nierenerkrankung	63
4.3.2 Mögliche Vorteile von Δ NT-proBNP	65
4.3.3 Vergleich: Patientenkohorten	65
4.3.4 Vergleich: Δ NT-proBNP in prozentualer Darstellung	66
4.3.5 Vergleich: Δ NT-proBNP in absoluter Darstellung	67
4.3.6 Vergleich: Vorhersagekraft von Δ NT-proBNP gegenüber einem Einzelwert von NT-proBNP	68
4.4 Limitationen	68
4.5 Zusammenfassung und Ausblick	69
5 Literaturverzeichnis	70
6 Tabellenverzeichnis	77
7 Abbildungsverzeichnis	78
8 Abkürzungsverzeichnis	79
9 Danksagung	81
10 Lebenslauf	82

Zusammenfassung

Hintergrund:

Das Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung potenziert das Risiko für das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen um ein Vielfaches und gilt als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor. Zur Diagnostik und prognostischen Abschätzung von kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere der Herzinsuffizienz, ist die Bedeutung von NT-proBNP unbestritten. Grundsätzlich kann bei gleicher Plasmakonzentration von NT-proBNP in Abhängigkeit dessen dynamischer Veränderungen eine unterschiedliche prognostische Bedeutung resultieren, sodass in vorherigen Arbeiten zusätzlich NT-proBNP in seiner zeitlichen Veränderung untersucht wurde. Mit dem Fokus auf Patienten mit einer diagnostizierten Herzinsuffizienz konnte gezeigt werden, dass diese zeitliche Veränderung von NT-proBNP – als Δ NT-proBNP bezeichnet – eine eigenständige Vorhersagekraft für kardiovaskuläre Ereignisse besitzt. Die prädiktive Eigenschaft von Δ NT-proBNP bei nierenkranken Individuen ist hingegen unklar und sollte daher im Rahmen dieser Dissertationsarbeit untersucht werden.

Methoden:

Bei der CARE FOR HOME (Cardiovascular and Renal Outcome in CKD 2-4 Patients - The Fourth Homburg evaluation)-Studie wurden Patienten mit CKD G2 – 4 (glomeruläre Filtrationsrate 15 - 89 ml/min/1,73 m²) eingeschlossen und jährlich nachuntersucht. Bei 380 Patienten lagen Bestimmungen von NT-proBNP zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und nach zwei Jahren vor, woraus sich Δ NT-proBNP als absolute und prozentuale Veränderung berechnete. Die Patienten wurden bis zum ersten Auftreten einer kardialen Dekompensation, eines kardiovaskulären Ereignisses (definiert als akuter Myokardinfarkt, Apoplex, Amputation oberhalb des Knöchels, chirurgische oder interventionelle Revaskularisation an Koronarien, Karotiden oder peripheren Arterien) und Tod jeglicher Genese nach der zweiten NT-proBNP-Messung beobachtet. Nach Einteilung der Patienten in Tertile erfolgte eine Analyse für das ereignisfreie Überleben einerseits mittels univariater Kaplan-Meier-Kurven, andererseits mittels multivariater Cox-Regressions- bzw. Competing-Risk-Analyse. Ein Vergleich von Sensitivität und Spezifität zwischen Δ NT-proBNP und einem Einzelwert von NT-proBNP zur Prädiktion eines Ereignisses erfolgte durch Analyse von ROC-Kurven.

Ergebnisse:

Innerhalb einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 3,65 Jahren nach der zweiten Messung kam es bei 33 Patienten zu kardialen Dekompensationen und bei 39 Patienten zu atherosklerotischen Ereignissen, 34 Patienten verstarben. Bei Betrachtung der absoluten Veränderung von NT-proBNP (Δ NT-proBNP absolut) zeigte sich in der Gruppe mit dem größten Anstieg ein signifikant häufigeres Auftreten von kardialen Dekompensationen (HR 3. vs 2. Tertile, 5,32 [95 %KI: 1,82-15,57], $p=0,002$). Desweiteren wurde in dieser Gruppe eine erhöhte Gesamtmortalität beobachtet (HR 3. vs 2. Tertile, 4,43 [95 %KI: 1,67-11,74], $p=0,003$). Mit dem Auftreten eines atherosklerotischen Ereignisses konnte kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden. Nach Adjustierung für Alter, Nierenfunktion, NT-proBNP-Einzelwert und Hb-Wert waren die zuvor signifikanten Zusammenhänge jedoch nicht mehr nachweisbar. Ein Vorteil von Sensitivität und Spezifität von Δ NT-proBNP absolut gegenüber einem Einzelwert von NT-proBNP konnte nicht gezeigt werden.

Bei Δ NT-proBNP in der prozentualen Darstellung konnte weder univariat noch multivariat ein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten eines Ereignisses hergestellt werden.

Diskussion:

In der vorliegenden Analyse konnte eine Vorhersagekraft von Δ NT-proBNP in absoluter Darstellung für kardiale Dekompensationen und Mortalität gezeigt werden, die jedoch nach Adjustierung für Störvariablen - insbesondere für den NT-proBNP-Ausgangswert - an Signifikanz verlor. Somit war eine Übertragung der bisherigen Erkenntnisse über Δ NT-proBNP, die im Wesentlichen auf Studiendaten über chronisch herzinsuffiziente Patienten basierten, auf Individuen mit einer chronischen Nierenerkrankung nicht möglich.

Eine Erklärung für die zunächst bestehende univariate Signifikanz zwischen Δ NT-proBNP und kardialer Dekompensation und Mortalität könnte sein, dass die eigentliche Vorhersagekraft auf einem hohen NT-proBNP zu einem der zwei Zeitpunkte beruht, welcher eine höhere kardiale Komorbidität reflektiert. Durch einen niedrigeren NT-proBNP-Wert zum anderen Zeitpunkt, welcher aufgrund der bekannten intraindividuellen Variation von natriuretischen Peptiden mit Regression zum Mittelwert nicht selten auftritt, entsteht hieraus ein hoher absoluter Delta-Wert.

Abstract

Background:

Patients with chronic kidney disease (CKD) are at high risk for cardiovascular events and prevalent CKD is regarded as an independent cardiovascular risk factor. The use of NT-proBNP is undisputed for diagnosing cardiovascular diseases, especially heart failure, and for estimating the risk for disease progression. In principle, patients with the same plasma level of NT-proBNP may have a different cardiac prognosis if they have different dynamics of NT-proBNP with repetitive measurements. Therefore previous analyses investigated the prognostic implications of temporal changes of NT-proBNP over single NT-proBNP measurements. Focusing up on heart failure patients, it was shown that the temporal change in NT-proBNP - referred as Δ NT-proBNP - has an independent prognostic implication for predicting future cardiovascular events. The predictive role of Δ NT-proBNP among chronic kidney disease patients is unclear and has been investigated in this thesis.

Methods:

In the CARE FOR HOME (Cardiovascular and Renal Outcome in CKD 2-4 Patients - The Fourth Homburg evaluation)-study, patients with CKD G2-4 (glomerular filtration rate 15 - 89 ml / min / 1.73 m²) were included and followed annually. In 380 patients measurements of NT-proBNP were available both at the time of the study inclusion and after two years, from which Δ NT-proBNP was calculated as absolute change and as percentage change. After the second NT-proBNP measurement, patients were followed until the first occurrence of cardiac decompensation, of an atherosclerotic event (defined as acute myocardial infarction, major stroke, amputation above the ankle, surgical or interventional revascularization of coronary, carotid or peripheral arteries) or until death. After subdivision of the patients in tertiles, univariate survival analyses were performed using Kaplan-Meier curves and log-rank tests, and multivariate Cox regression or competing risk analyses. The sensitivity and specificity of Δ NT-proBNP and of a single NT-proBNP measurement for predicting cardiovascular events were compared with ROC curves.

Results:

After a mean follow-up period of 3.65 years, 33 patients had cardiac decompensations, 39 patients had atherosclerotic events and 34 patients died. When regarding absolute changes of NT-proBNP (Δ NT-proBNP absolute), patients with the greatest increase showed significantly higher rates of cardiac decompensations (HR 3. vs 2. tertile, 5.32 [95 %CI: 1.82-15.57], $p=0.002$). Furthermore, higher mortality was observed in this group (HR 3. vs 2. tertile, 4.43 [95 % CI: 1.67-11.74], $p=0.003$). There were no significant associations of Δ NT-pro-BNP with atherosclerotic events. However, after adjustment for age, renal function, baseline NT-proBNP and hemoglobin, also the previously significant relationships lost statistical significance. An advantage of sensitivity and specificity of Δ NT-proBNP absolute over single measurement was not detectable.

When analyzing the percentage change of NT-proBNP (Δ NT-proBNP percentage), neither univariate nor multivariate regression analyses yielded significant associations with the predefined endpoints.

Discussion:

In the present analysis, a higher increase of NT-proBNP (high Δ NT-proBNP absolute) predicted cardiac decompensation and mortality in univariate analyses, but it lost its significance after adjustment, particularly for baseline NT-proBNP measurement. Thus, past findings on the predictive role of Δ NT-proBNP, which derive from cohorts of patients with chronic heart failure, cannot uncritically be transferred to patients with chronic kidney disease

The univariate association of Δ NT-proBNP with future cardiac decompensation and mortality may result from the prognostic implications of high NT-proBNP at either of the two time points of measurement. Such a high NT-proBNP at one time point of measurement, which will reflect high cardiac morbidity, will often be preceded or followed by lower NT-proBNP at the other time point, given the high intraindividual variation of natriuretic peptides with a regression to the mean. Subsequently, a high Δ NT-proBNP will result.

Einleitung

1.1.1 Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung

Die chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease = CKD) entwickelt sich zu einem globalen Gesundheitsproblem und stellt somit eine wachsende Herausforderung für Gesundheits- und Wirtschaftssystem dar [44]. In westlichen Industrienationen ist etwa jede zehnte Person betroffen (10-16%) [8,18,29], gegenüber Erhebungen aus der Vergangenheit ist eine zunehmende Prävalenz zu verzeichnen [16,69]. Beruhten entsprechende Zahlen für Deutschland bisher nur auf Schätzungen, so zeigt eine repräsentative Untersuchung aus dem Jahre 2016 erstmals, dass hierzulande 12,7% der Gesamtbevölkerung von einer chronischen Nierenerkrankung betroffen sind [22]. Berücksichtigt man die altersabhängige Zunahme der Prävalenz, ist es sogar denkbar, dass in einem älteren Patientenkollektiv – vergleichbar mit der Patientenklientel einer Hausarztpraxis – jeder dritte Bundesbürger eine chronische Nierenerkrankung aufweist [16].

1.1.2 Definition der chronischen Nierenerkrankung

Die Definition und Klassifizierung der chronischen Nierenerkrankung stützt sich auf Richtlinien der „Kidney Disease Improving Global Outcomes Initiative“ (KDIGO) [35]. Hiernach ist eine chronische Nierenerkrankung als das Vorliegen einer abnormen Veränderung der Nierenstruktur oder -funktion über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten und einer damit verbundenen Auswirkung auf die Gesundheit definiert [35]. Eine abnorme Veränderung der Nierenstruktur kann durch eine histologische oder bildgebende Untersuchung nachgewiesen werden, desweiteren liegt diese vor bei einer Albuminurie (≥ 30 mg/24 Stunden), einem abnormen Urinsediment, einer renal-tubulären Störung, sowie bei Zustand nach Nierentransplantation [35]. Eine abnorme Veränderung der Nierenfunktion wird als eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) unterhalb von $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ definiert [35]. Bei der Einteilung der chronischen Nierenerkrankung wird die zugrundeliegende Ursache berücksichtigt, sowie eine Einteilung in Kategorien je nach eGFR und Albuminurie vorgenommen [35].

Ursprünglich wurde die Einteilung anhand der eGFR durch die „National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative“ (NKF KDOQI) entwickelt und floss 2004 in gemeinsamer Übereinkunft in die oben genannte Klassifikation der KDIGO ein [17].

1.1.3 Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate als Nierenfunktionsparameter

Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) spielt eine zentrale Rolle in der Beurteilung der Nierenfunktion und hat daher neben der Albuminurie Eingang in die Klassifizierung der chronischen Nierenerkrankung gefunden [35]. Ermittelt wird die glomeruläre Filtrationsrate über eine Näherungsformel anhand der Messung von endogenen Filtrationsmarkern im Serum, hierbei hat das Serumkreatinin als zugrundeliegender Parameter die breiteste Anwendung gefunden [45]. Zur Berechnung hat sich die von der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) entwickelte „2012 CKD-EPI creatinine equation“ gegenüber der „Modification Of Diet In Renal Disease Study Equation“ als die akkuratere, Kreatinin-basierte Berechnung im Allgemeinen durchgesetzt, jedoch ist dieser Vorteil in Bereichen einer eingeschränkten Nierenfunktion ($eGFR \leq 59,9 \text{ ml/min/1,73m}^2$) nicht unbedingt von der gleichen klinischen Bedeutsamkeit wie in der gesunden Allgemeinbevölkerung [45].

1.1.4 Zusammenhang zwischen chronischer Nierenerkrankung und kardiovaskulärer Erkrankung

Die sozioökonomische Bedeutung der chronischen Nierenerkrankung fußt nicht nur auf einem gehäuften Vorkommen, sondern auch auf deren schlechte Prognose und Folgeleiden. Die Progression bis zu einer terminalen Nierenerkrankung und die Notwendigkeit einer dauerhaften Nierenersatztherapie stellen zwar einen zentralen Aspekt dar, eine größere Bedrohung ist jedoch das Risiko zu versterben [34]. So wird das Mortalitätsrisiko im Stadium 4 nach KDOQI mehr als doppelt so hoch beziffert als das Risiko, die Dialysepflichtigkeit zu erreichen (45,7% vs. 19,9% in fünf Jahren) [34]. In erster Linie sind hierfür Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Cardiovascular Disease = CVD) verantwortlich, im Stadium 4 nach KDOQI machen diese circa die Hälfte der Todesfälle aus [20]. Im Stadium der terminalen, dialysepflichtigen Nierenerkrankung ist die Sterblichkeit aufgrund kardiovaskulärer Mortalität um das zehnfache bis dreißigfache gegenüber der Normalbevölkerung erhöht [13]. Bei CKD-Patienten ist eine erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten [6], Vorhofflimmern [3], Schlaganfällen [1,24], peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) [81] und kardialer Dekompensation zu sehen [39].

1.1.5 Ursachen der erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeit

Ursächlich für die hohe kardiovaskuläre Sterblichkeit zeigt sich eine Koinzidenz der chronischen Nierenerkrankung mit „klassischen“ kardiovaskulären Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Rauchen, Dyslipidämie, Linksventrikuläre Hypertrophie, Bewegungsmangel, familiäre Vorbelastung [13]) [20], hierbei gelten vor allem die beiden erstgenannten Risikofaktoren als stärkste Einflussfaktoren [22]. Ein Blick auf die zugrundeliegenden Ursachen, die eine chronische Nierenerkrankung und im Verlauf gegebenenfalls eine Dialysepflichtigkeit auslösen, spiegelt eine hohe Prävalenz von Erkrankungen der Wohlstandsgesellschaft wider: In Deutschland und den USA rangieren die diabetische Nephropathie an erster Stelle, gefolgt von der hypertensiven Nephropathie an zweiter Stelle [59,76]; gemeinsam machen diese knapp die Hälfte der Fälle aus, noch bevor niereneigene Entitäten wie Glomerulonephritis, interstitielle Nephropathie oder zystische Nierenerkrankungen zum Tragen kommen [20,59].

Begünstigend für Herz-Kreislauf-Erkrankungen existieren bei CKD-Patienten weitere Risikofaktoren, die zur Abgrenzung gegenüber den oben erwähnten, „klassischen“ Risikofaktoren als „nicht-klassisch“ bezeichnet werden [13]: Hierzu zählt der Komplex aus Störungen des Kalzium-Phosphat-Haushaltes, auch als CKD-Mineral and Bone Disorder (= CKD-MBD) bezeichnet, einhergehend mit Laborveränderungen wie beispielsweise einer Hyperphosphatämie, einem sekundären Hyperparathyreoidismus und einer Hypovitaminose D [43,71], sowie Abnormitäten im Knochenstoffwechsel und extraskelettaler (vaskulärer) Kalzifikation [35]. Zu den weiteren „nicht-klassischen“ Risikofaktoren zählen unter anderem Eisenmangel, renale Anämie und Mangelernährung [13,69,74].

Weiterhin wird diskutiert, dass eine Verschlechterung der Nierenfunktion einen ursächlichen Faktor für vaskuläre und kardiale Remodelingvorgänge darstellt und den Effekt von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren potenziert [55].

Eine wichtige Rolle spielt dabei möglicherweise eine Retention proinflammatorischer Mediatoren, die zu vermehrtem oxidativen Stress und einer endothelialen Dysfunktion führt [66,75]. Ein weiterer potentieller Mechanismus ist eine Verschiebung der hormonellen Steuerung mit Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und einer Dysregulation der natriuretischen Peptide [2].

1.1.6 Chronische Nierenerkrankung als kardiovaskulärer Risikofaktor

Das vermehrte Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei chronisch nierenkranken Menschen hat dazu geführt, dass eine Nierenfunktionsstörung als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor betrachtet wird [69]. Bei Erhebungen in der Allgemeinbevölkerung konnte unterhalb einer eGFR von 75 ml/min/1,73 m² ein linear zunehmendes Risiko für kardiovaskuläre Sterblichkeit identifiziert werden [8,20], ebenso war eine vermehrte Rate von Krankenhausaufnahmen beobachtbar [23]. Hierbei gelten sowohl eine reduzierte eGFR als auch eine Albuminurie als von klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (v.a. Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie) unabhängige und sich gegenseitig potenzierende Einflussgrößen [8,16].

1.2.1 Natriuretische Peptide in der Diagnostik von kardiovaskulären Erkrankungen

Das Behandlungsmanagement der chronischen Nierenerkrankung zielt einerseits darauf, die Progression bis zur Dialysepflichtigkeit zu verlangsamen [35]. In Anbetracht der dramatischen Sterblichkeit von nierenkranken Menschen steht zudem die Prävention, Erfassung und Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen im Mittelpunkt [44].

In der Diagnostik spielt die Familie der natriuretischen Peptide eine wichtige Rolle [78], diese gilt aufgrund ihrer vielfältigen Wirkung im Bereich von Herz und Niere als Regulator der kardioresalen Homöostase [79]. In der klinischen Anwendung hat sich unter diesen Hormonen die Gruppe der Brain Natriuretic Peptides (BNP) als wertvoller diagnostischer Marker kardiovaskulärer Erkrankungen hervorgetan [12,78], da B-natriuretische Peptide ein effizientes Werkzeug zum Screening und zur Risikoabschätzung einer Herzinsuffizienz darstellen [52]. Sowohl in der Allgemeinbevölkerung, als auch in kardiovaskulären Risikokollektiven war eine Prädiktion durch erhöhte BNP-Spiegel, unabhängig von traditionellen Risikofaktoren, für Mortalität und das Erleiden eines atherosklerotischen Ereignisses oder einer kardialen Dekompensation zu sehen [48,80].

1.2.2 Synthese, physiologische Wirkmechanismen, Elimination von BNP / NT-proBNP

Der Name des Brain Natriuretic Peptides (BNP) entspringt seiner erstmaligen Isolation aus porcinem Hirngewebe [27], in weitaus höherer Konzentration findet sich dieses Hormon jedoch im Ventrikel des Herzens; in den glatten Muskelzellen entsteht hier aus dem prä-proBNP das proBNP; dieses wiederum wird gespalten in das als Ringstruktur vorliegende, biologisch aktive BNP, sowie das inaktive n-terminale Fragment NT-proBNP [26,78].

Ein wesentlicher Stimulus zur Freisetzung von prä-proBNP ist eine vermehrte Dehnung der Kardiomyozyten mit einer direkten Induktion der Genregulation, sowie auto-/parakrine Prozesse durch Angiotensin II und Endothelin [7,52]. Darüber hinaus führen eine Tachykardie und Glukokortikoide ebenfalls zu einer vermehrten Freisetzung [78]. Das biologisch aktive BNP führt durch eine Herabsetzung des Gefäßtonus zu einer verminderten Nachlast, sowie zu einer verminderten Vorlast durch vermehrten Übertritt von Flüssigkeit in das Interstitium [52]. Im Bereich des vegetativen Nervensystems wird die Sympathikusaktivität gedämpft [79], sodass an den Nervenendigungen weniger Katecholamine freigesetzt werden [49]. Ferner besitzt BNP antifibrotische Eigenschaften, die das Remodeling des Herzens durch eine verminderte Proliferation von Kardiomyozyten und Fibroblasten beeinflussen [52,78]. Im Bereich der Niere wird zum einen in den Glomeruli durch Vasodilatation der afferenten und Vasokonstriktion der efferenten Arteriole die glomeruläre Filtrationsrate erhöht und zum anderen die Natriurese durch eine verminderte Reabsorption von Natrium in den Sammelrohren verstärkt. [78] Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wird durch BNP inhibiert [52], indem die Ausschüttung von Aldosteron in der Nebennierenrinde vermindert wird [7].

BNP und NT-proBNP werden im äquimolaren Verhältnis ins Plasma sezerniert [78] und lassen sich mittels zahlreich verfügbarer Immunoassays schnell und kostengünstig quantifizieren [7]. In vivo sind trotz gleichsamer Ausschüttung höhere Spiegel von NT-proBNP gegenüber BNP zu sehen [27], ursächlich hierfür ist in erster Linie ein Unterschied zwischen den Halbwertszeiten von BNP und NT-proBNP (20 min vs. 120 min [1]) [7,28].

Der Abbau von BNP findet über zwei Hauptmechanismen statt: Zum einen geschieht diese durch rezeptorvermittelte Endozytose und einem konsekutiven lysosomalen Abbau [51]. Zum anderen kommt es zur Proteolyse mittels neutraler Endopeptidasen; zur Gruppe dieser Enzyme zählt unter anderem das Nephilysin [48,51,58].

Demgegenüber wird NT-proBNP vorwiegend renal eliminiert, aus diesem Grund besteht bei NT-proBNP ein stärkerer Zusammenhang mit einer Veränderung der Nierenfunktion [28,51]. Im Falle einer zunehmenden Einschränkung der Nierenfunktion ist ein Anstieg der natriuretischen Peptide, insbesondere von NT-proBNP zu beobachten [27,37,57].

1.2.3 Physiologische Einflussgrößen von BNP / NT-proBNP

BNP und NT-proBNP unterliegen einer Vielzahl von physiologischen Einflussfaktoren. Höhere Plasmaspiegel beider natriuretischer Peptide finden sich mit steigendem Alter (> 50 Jahre), beim weiblichen Geschlecht sowie bei Patienten mit afrikanischer Ethnizität [52]. Weiterhin können die Spiegel im Rahmen von körperlicher Anstrengung ansteigen, dies ist bis zu einer Stunde nach Beendigung der Aktivität nachweisbar [26]. Niedrigere Spiegel finden sich bei Individuen mit Adipositas (Body Mass Index ≥ 30 kg/m²) [11,49]. Zudem besteht eine grundsätzliche individuelle Variation aufgrund unterschiedlicher genetischer Eigenschaften [7,52].

1.2.4 Pathologische Einflussgrößen von BNP / NT-proBNP (kardiale Erkrankungen)

Eine erhöhte Ausschüttung der natriuretischen Peptide aufgrund von pathologischen Prozessen zeigt sich in erster Linie bei kardialen Erkrankungen, im Wesentlichen als Ausdruck einer linksventrikulären Dysfunktion [26,78]. In der Diagnostik einer Herzinsuffizienz hat der Parameter eine hohe Aussagekraft gezeigt, im Setting von Notaufnahmen zeigten sowohl BNP als auch NT-proBNP einen hohen negativ prädiktiven Wert und konnten somit eine Herzinsuffizienz mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen [12,30]. Grundsätzlich dient der Wert nicht nur als diagnostischer Indikator, sondern lässt auch eine Aussage über das Ausmaß und die Prognose einer Herzinsuffizienz zu [52]. Bei dem Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz ist ein linearer Anstieg mit dem Auftreten von klinischen Beschwerden entsprechend der NYHA-Klassifikation von Dyspnoe zu sehen [50]. Darüber hinaus sind die BNP- und NT-proBNP-Spiegel unabhängig von klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren ein Prädiktor für Morbidität und Mortalität sowohl bei Patienten mit als auch ohne bekannte Herzinsuffizienz [7].

Bei Patienten mit einem Aorten- oder Mitralvitium ist im Allgemeinen eine Korrelation zwischen BNP-Anstieg und dem klinischen Bild zu sehen [52]. Bei der Aortenstenose im Speziellen findet sich ein enger Zusammenhang zu dem echokardiographischen Grad der

Klappenfehlfunktion und den Symptomen [7,79]. Bei der Mitralsuffizienz ist unabhängig vom Schweregrad ein Zusammenhang zwischen erhöhten BNP-Werten und der Mortalität zu sehen, welcher als Resultat der strukturellen Auswirkung auf das Herz gewertet werden kann [79]. Auch bei Auftreten von Vorhofflimmern ohne gleichzeitige Herzinsuffizienz und bei arterieller Hypertonie können signifikante Anstiege der natriuretischen Peptide gesehen werden [38,72].

Ebenso ist im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms eine erhöhte Ausschüttung beider B-natriuretischen Peptide zu sehen, diese haben eine unabhängige diagnostische und prognostische Bedeutung [52]. Aber auch bei Vorliegen einer stabilen koronaren Herzkrankheit ist NT-proBNP ein Marker für das Langzeitüberleben [40].

1.2.5 Pathologische Einflussgrößen von BNP / NT-proBNP (nicht-kardiale Erkrankungen)

Neben Erkrankungen mit einer primär kardialen Genese, nehmen vor allem pulmonale Erkrankungen Einfluss auf die Ausschüttung der B-natriuretischen Peptide; pathophysiologische Gemeinsamkeit von Veränderungen der Lunge ist hierbei das Münden in eine rechtsventrikuläre Dysfunktion [7]. Als häufigste Entität ist die COPD zu nennen, desweiteren kann eine Lungenarterienembolie mit einer erhöhten Ausschüttung assoziiert sein [7,49]. Bei Patienten mit einer pulmonal-arteriellen Hypertonie hat eine erhöhte Ausschüttung sowohl diagnostische als auch prognostische Bedeutung [42]. Im Bereich der Intensivmedizin spielt eine Sepsis-induzierte myokardiale Dysfunktion eine weitere Rolle [7].

Zudem konnten eine vermehrte Ausschüttung von BNP bei Vorliegen einer Leberzirrhose gezeigt werden [49]. Patienten mit einer subarachnoidalen Blutung können einen Anstieg von BNP als Ausdruck einer neurogen vermittelten kardialen Stressreaktion aufweisen [36].

1.2.6 Pharmakologische Einflussgrößen von BNP / NT-proBNP

Durch eine Vielfalt an pharmakologischen Substanzen besteht ein Einfluss auf die Plasmaspiegel der natriuretischen Peptide, so führen die meisten Herzinsuffizienz-spezifischen Medikamente zu einer direkten Veränderung der Ausschüttung [32]. Als Beispiel für ein modernes Therapeutikum zeigt sich bei Nephylisin-Inhibitoren ein Effekt durch die Hemmung einer neutralen Endopeptidase [58]. Hierdurch kommt es zu einem verlangsamten Abbau und konsekutiv erhöhten Plasmaspiegeln, sowie zu einer vermehrten

biologischen Aktivität von BNP als gewünschte therapeutische Wirkung [48,58]. Die Plasmakonzentration von NT-proBNP bleibt im Gegensatz dazu aufgrund des alternativen Abbauweges unbeeinflusst [48,58].

Tabelle 1: Übersicht der Einflussgrößen auf BNP / NT-proBNP

<u>Kardial</u>	<u>Nicht-kardial</u>
chronische Herzinsuffizienz	COPD
- systolische Insuffizienz	Pulmonalarterienembolie
- diastolische Insuffizienz	Pulmonalarterielle Hypertonie
Akutes Koronarsyndrom	Sepsis
Diastolische Dysfunktion	Arterieller Hypertonus
Linksventrikuläre Hypertrophie	Subarachnoidale Blutung
Hypertrophe Kardiomyopathie	Niereninsuffizienz
Restriktive Kardiomyopathie	
Konstriktive Perikarditis	
Herzklappenerkrankungen	
Vorhofflimmern	
Kardiale Amyloidose	

nach Burke et al [7] mit Erlaubnis des Verlages. Copyright © 2007 Springer Inc.

1.2.7 Laboranalytische Vorteile von NT-proBNP

Unter diagnostischen und prognostischen Gesichtspunkten werden BNP und NT-proBNP als klinisch gleichwertige Parameter erachtet [31,54,82]. Aus der laborchemischen Perspektive bestehen jedoch prä- und intraanalytische Vorteile von NT-proBNP gegenüber BNP, die das aminoterminal Peptid zu einem bevorzugten Testmolekül machen [63]. Zusätzlich zu einer höheren *in vivo*-Stabilität von NT-proBNP, als Ausdruck der oben erwähnten, längeren Halbwertszeit im Blutkreislauf, besteht auch eine bedeutend höhere *in vitro*-Stabilität; NT-proBNP ist in Serum- oder Heparin-versetzten Vollblutproben bei Raumtemperatur über circa 72 Stunden verwertbar [63,82]. Im Vergleich dazu besteht beim BNP im Vollblut unter Zusatz von EDTA (Ethyldiamintetraacetat) eine Stabilität über näherungsweise 24 Stunden bei Raumtemperatur [82]. Darüber hinaus kommt es in Abhängigkeit vom Probengefäßmaterial durch Kontakt mit Glasoberflächen zu einer Kallikrein-induzierten Degradierung von BNP, dieser nachteilige Effekt ist bei NT-proBNP nicht vorhanden [63]. Beide Peptide zeigen sich nach Kryokonservierung und Wiederauftauen des Probenmaterials verwertbar [82].

Mögliche Variationen durch unterschiedliche Bedingungen während der Blutentnahme wurden bei NT-proBNP nicht beobachtet, so waren keine signifikanten Unterschiede

zwischen einer Blutentnahme im Sitzen, Stehen, Liegen oder nach kurzem Laufen zu sehen [63].

Intraanalytisch zeigt sich bei den zur Bestimmung von NT-proBNP verwendeten, kommerziell verfügbaren Assays eine höhere Standardisierungsrate, sodass es zwischen den verschiedenen Tests nur geringfügige Diskrepanzen gibt [63].

Aufgrund der höheren Serumwerte von NT-proBNP und einer entsprechend größeren Spannweite der Werte besteht aus Sicht einiger Autoren zudem die Möglichkeit zu einer akkurateren Differenzierung, vor allem von Werten, die bei BNP im diagnostischen Graubereich liegen würden [7]. Einige Arbeiten sehen einen diagnostischen Vorteil bei fortgeschrittenen Stadien der chronischen Nierenerkrankung [51].

1.3 Fragestellung

Kardiovaskuläre Ereignisse sind bei nierenkranken Patienten häufiger und schwerwiegender und tragen in erster Linie zu einer deutlich eingeschränkten Lebenserwartung bei [20]. Zur Differentialdiagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen spielt das natriuretische Peptid NT-proBNP eine zentrale Rolle [78]. So bietet dieser Parameter beispielsweise im Bereich von Notaufnahmen eine Möglichkeit, zwischen einer kardial oder nichtkardial bedingten Dyspnoe zu unterscheiden [62], insbesondere in Kombination mit der körperlichen Untersuchung zeigt sich eine Überlegenheit in der klinischen Beurteilung eines Patienten [57]. Hierbei handelt es sich um einen etablierten Parameter mit weit verbreiteter Anwendung, der in seiner diagnostischen und prognostischen Wertigkeit in der Allgemeinbevölkerung und kardiovaskulären Risikokohorten gut untersucht ist [7]. Bei chronisch nierenkranken Menschen ist die Aussagekraft einer punktuellen Bestimmung dieses Wertes jedoch mit zusätzlicher Unsicherheit behaftet, die in einer reduzierten Sensitivität und Spezifität münden könnten [37,52]. Neben der Bestimmung und Interpretation von NT-proBNP zu einem einzelnen Zeitpunkt ist die Erfassung zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten möglich, um die Veränderung über die Zeit betrachten zu können. Mit dem Fokus auf kardiologische Patienten konnte bereits gezeigt werden, dass die zeitliche Veränderung von NT-proBNP – als Δ NT-proBNP bezeichnet – eine eigenständige prädiktive Eigenschaft besitzt; so war bei Patienten mit zunehmendem Anstieg von NT-proBNP ein linear zunehmendes Risiko für allgemeine Sterblichkeit und kardiovaskuläre Ereignisse zu sehen [4].

Die prädiktive Eigenschaft einer Veränderung von NT-proBNP über Zeit – als Δ NT-proBNP bezeichnet – im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse ist im Kollektiv von chronisch nierenkranken Menschen unklar und soll daher im Rahmen dieser Dissertationsarbeit untersucht werden. Ferner soll ein Vergleich mit der Aussagekraft eines einzelnen NT-proBNP-Wertes erfolgen.

Material und Methoden

2.1 Patienten

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung untersucht. Die Patienten haben sich in dem Zeitraum vom 10.09.2008 bis zum 30.06.2016 in der Ambulanz der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg vorgestellt. Die Rekrutierung aller Studienteilnehmer erfolgte im Rahmen der CARE FOR HOME (Cardiovascular and Renal Outcome in CKD 2-4 Patients - The Fourth Homburg evaluation)-Studie. Alle Patienten haben bei Studieneinschluss ihre schriftliche Einverständniserklärung gegeben, die zugrundeliegenden Studienprotokolle wurden von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes überprüft und bewilligt und waren mit der Deklaration von Helsinki konform.

2.2 Studienübersicht, Ein- und Ausschlusskriterien, Endpunkte

Bei der CARE FOR HOME (Cardiovascular and Renal Outcome in CKD 2-4 Patients - The Fourth Homburg evaluation)-Studie wurden erwachsene Patienten im Stadium II bis IV der chronischen Nierenerkrankung nach KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes Quality Initiative)-Klassifikation eingeschlossen und longitudinal über einen Zeitraum von fünf Jahren beobachtet. Unter aktuell fortlaufender Rekrutierung konnten bis zum 30.06.2016 insgesamt 585 Studienteilnehmer eingeschlossen werden.

Einschlusskriterien:

- chronische Nierenerkrankung Stadium II bis IV nach KDIGO

Ausschlusskriterien:

- chronische Nierenerkrankung Stadium I und V nach KDIGO
- Einnahme einer systemischen immunsuppressiven Therapie
- Infektionserkrankung: symptomatischer fieberhafter oder antibiotikapflichtiger Infekt, asymptomatischer CRP-Anstieg über 50 mg/l, HIV-Infektion

- aktive onkologische Erkrankung oder maligne hämatologische Erkrankung
- Zustand nach allogener Organtransplantation
- akutes Nierenversagen (Kreatininanstieg über 50% innerhalb von vier Wochen)
- Schwangerschaft
- Lebensalter unter 18 Jahren

Endpunkte:

1. Atherosklerotisches Ereignis: Auftreten oder Tod aufgrund von:

- myokardiale Ischämie: akuter Myokardinfarkt (Anstieg von Troponin T über die 99. Perzentile des Referenzbereiches und klinisches und/oder elektrokardiographisches Korrelat) oder chirurgisch bzw. interventionell-radiologische Revaskularisation einer Koronararterie
- pAVK: nicht-traumatische Amputation oberhalb des Sprunggelenkes oder chirurgische bzw. interventionell-radiologische Revaskularisation einer beinversorgenden Arterie
- zerebrale Ischämie: zerebraler Insult (akut aufgetretene fokale oder generalisierte neurologischer Ausfall über mehr als 24 Stunden) oder chirurgische bzw. interventionell-radiologische Revaskularisation der Arteria carotis

2. Kardiale Dekompensation: Auftreten von:

Dekompensierte Herzinsuffizienz, definiert durch klinischen Beschwerden (zunehmende Dyspnoe) gemeinsam mit klinischen Befunden (periphere Ödeme, pulmonale Rasselgeräusche) oder radiologischen Befunden (Kardiomegalie, Lungenödem, Pleuraergüsse) mit Notwendigkeit der Krankenhausaufnahme

3. Tod jeglicher Ursache

2.3 Ablauf

Nach Studieneinschluss und ausführlicher Erstuntersuchung („Baseline-Untersuchung“) eines Patienten erfolgten insgesamt fünf, im jährlichen Intervall stattfindende Nachuntersuchungen („Follow Up-Untersuchung“). Diese fanden in der Ambulanz der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg statt. Im Rahmen der Untersuchung wurde der Patient als Erstes gebeten, eine Spontanurinprobe abzugeben. Nach Einhaltung einer fünfminütigen Ruhezeit im Sitzen wurde unter vergleichbaren Bedingungen eine Blutprobe entnommen; die Bestimmung der Routinelaborparameter erfolgte nach standardisierten Methoden im Zentrallabor des Universitätsklinikums (<http://zentrallaborweb.med-rz.uniklinik-saarland.de/labor/Verfahrensliste.pdf>, aufgerufen am 05.07.2017). Darüber hinaus wurden weitere Probenröhrchen für spätere Laboranalysen asserviert. Im Anschluss daran erfolgte eine Befragung anhand eines standardisierten Fragebogens zur genauen Erfassung von Medikation, kardiovaskulären Risikofaktoren, Lebensstil, Angina pectoris-typischen Beschwerden oder Claudicatio intermittens; die Fragen zu den zwei zuletzt genannten Symptomkomplexen basierten auf der deutschen Fassung des 1962 von der WHO veröffentlichten Fragebogens [68]. Desweiteren wurden die Patienten zu Hinweisen auf ein stattgehabtes kardiovaskuläres Ereignis oder ein etwaiges Ausschlusskriterium befragt. Zur Bestimmung des Blutdruckes wurde dieser nach erneuter Ruhezeit von zehn Minuten zunächst im Sitzen an beiden Oberarmen im Seitenvergleich mittels einer Manschette gemessen. Auf der Seite mit dem höheren Messergebnis erfolgte dann in Abwesenheit des Untersuchers eine automatische, minütliche Fünffachmessung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte und hieraus die Bestimmung des Mittelwertes. Bei jedem Patienten wurde ein Ruhe-Elektrokardiogramm geschrieben. Zum Abschluss wurden anthropometrische Daten registriert, hierzu zählten Taillenumfang, Hüftumfang, Körpergewicht und Körpergröße. Aus den beiden zuletzt genannten Parametern konnte dann der BMI („Body Mass Index“) berechnet werden:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht in Kilogramm}}{(\text{Körpergröße in Meter})^2}$$

Falls eine persönliche Vorstellung in der Ambulanz nicht mehr möglich oder gewünscht war, wurde der Studienteilnehmer jährlich in einem Telefoninterview zu dem derzeitigen Gesundheitszustand befragt, zusätzlich wurden aktuelle externe ärztliche Berichte und

Laborwerte in schriftlicher Form angefordert. Eine telefonische Kontaktaufnahme erfolgte ebenso bei Teilnehmern, die nach Einschluss in die Studie dialysepflichtig wurden.

Die hier beschriebene Rekrutierung und Nachuntersuchung der Studienteilnehmer waren Gegenstand eigenständiger Promotionsarbeiten.

2.4 Definition kardiovaskulärer Risikofaktoren

Es erfolgte die Einstufung eines Studienteilnehmers als aktiver Raucher bei fortgesetztem Tabakkonsum oder bei einem Nikotin-Stopp weniger als einen Monat vor Befragung.

Ein Diabetes mellitus war vorliegend bei dokumentierter ärztlicher Diagnosestellung in der Vorgeschichte, einer bestehenden Therapie mit oralen Antidiabetika oder Insulin, sowie bei einem erhöhten Nüchternblutzucker (Glukose ≥ 126 mg/dl).

Eine positive Familienanamnese mit vorzeitigen kardiovaskulären Ereignissen wurde definiert bei Bericht über Auftreten eines Myokardinfarktes oder eines zerebralen Insultes bei Verwandten ersten Grades (Eltern oder Geschwister) vor dem 65. Lebensjahr.

2.5 Definition eines Ereignisses

Im Rahmen dieser Analyse wurde das erstmalige Auftreten eines atherosklerotischen Ereignisses oder das erstmalige Auftreten einer kardialen Dekompensation betrachtet. Nach Eintritt des Erstereignisses wurde für ein erneutes Ereignis der gleichen Art bei einem Patienten zensiert, bei Patienten ohne Eintreten eines Ereignisses zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes erfolgte ebenso eine Zensierung. Als weiteres Ereignis wurde der Tod jeglicher Ursache analysiert.

Alle Ereignisse wurden durch zwei Ärzte unabhängig voneinander, anhand der elektronischen Dokumentation innerhalb des Universitätsklinikums oder externer Befunde überprüft und bewertet. Bei Uneinigkeit wurde die Entscheidung nach Hinzuziehen eines dritten Arztes getroffen.

2.6 Studiendesign

Zur Analyse der vorliegenden klinischen und laborchemischen Daten wurde ein Modell gewählt, das sich in dieser Form möglichst auf den klinischen Alltag übertragen lässt.

Innerhalb dieses klinischen Szenarios wurde davon ausgegangen, dass sich ein Patient zu einem bestimmten Zeitpunkt in eine ärztliche Untersuchung begibt. Zum Zeitpunkt dieser Untersuchung wird die Bestimmung von aktuellen Laborparametern veranlasst, gleichzeitig liegen bereits entsprechende Laborbefunde aus dem vorangehenden Zeitraum vor, sodass zu diesem Zeitpunkt ein Labormarker in seinem zeitlichen Verlauf bzw. als Delta-Wert vorliegend ist. Ausgehend von diesem berechneten Wert soll eine Beobachtung und Einschätzung des weiteren klinischen Verlaufes möglich sein.

Im Rahmen der CARE FOR HOME-Studie lagen zum Zeitpunkt der initialen Einschlussuntersuchung („Baseline“) Labordaten aus dem vorangehenden Zeitraum nur teilweise oder lückenhaft vor, sodass an dieser Stelle kein valide berechneter Delta-Wert zugrunde gelegt werden konnte. Vor diesem Hintergrund wurde die zweite Nachuntersuchung („Follow Up 2“) als Ausgangspunkt der Berechnung gewählt – basierend auf einem zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Delta-Wert wurde von hieran der weitere klinische Verlauf im Hinblick auf das Eintreten eines kardiovaskulären Ereignisses berücksichtigt (siehe Abbildung 1).

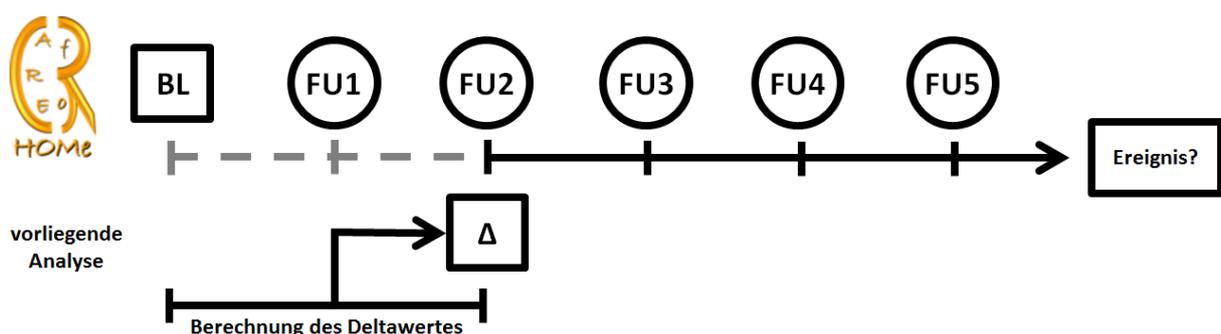


Abbildung 1: Aufbau der Analyse in schematischer Darstellung

BL („Baseline“): Untersuchung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses; FU („Follow Up“): Nachuntersuchung zum Zeitpunkt des jeweils angegebenen Jahres nach Einschlussuntersuchung; Δ („Delta“): Labormarker in seinem zeitlichen Verlauf, berechnet aus den Werten zum Zeitpunkt BL und FU2

2.7 Berechnung des Delta-Wertes

Die Darstellung des Laborparameters in seinem zeitlichen Verlauf bzw. der Delta-Wert erfolgte auf zwei Wegen, zum einen als absolute Veränderung, zum anderen als relative bzw. prozentuale Veränderung.

Die absolute Veränderung wurde berechnet als Differenz aus den jeweiligen Werten zum Zeitpunkt der Einschlussuntersuchung („Baseline“ \triangleq Zeitpunkt t0) und der zweiten Nachuntersuchung („Follow Up 2“ \triangleq Zeitpunkt t1):

$$\Delta\text{-Wert (absolut)} = \text{Laborwert}_{\text{Zeitpunkt t1}} - \text{Laborwert}_{\text{Zeitpunkt t0}}$$

Die Darstellung als relative bzw. prozentuale Veränderung erfolgte über eine Berechnung des Anteils der o.g. absoluten Differenz am Wert des Tags der Einschlussuntersuchung („Baseline“ \triangleq Zeitpunkt t0) in Prozent:

$$\Delta\text{-Wert (prozentual)} = \frac{\text{Laborwert}_{\text{Zeitpunkt t1}} - \text{Laborwert}_{\text{Zeitpunkt t0}}}{\text{Laborwert}_{\text{Zeitpunkt t0}}} \cdot 100$$

Je nach Dynamik des Laborparameters konnte mit beiden Darstellungsweisen sowohl eine positive, als auch eine negative Veränderung zum Ausdruck kommen.

2.8 Anzahl der eingeschlossenen Patienten

In die laufende CARE FOR HOME-Studie wurden bis zum 30.06.2016, dem Zeitpunkt der letzten Beobachtung der kardiovaskulären Ereignisse vor Beginn der statistischen Auswertung der vorliegenden Arbeit, insgesamt 585 Probanden eingeschlossen. Von diesem Gesamtkollektiv erreichten 199 Probanden nicht die notwendige zweite Nachuntersuchung; Gründe hierfür waren die fehlende Zustimmung zu einer erneuten Untersuchung oder ein geplanter Termin zur Untersuchung erst nach Ende des Beobachtungszeitraums dieser Analyse, das Erreichen des Stadiums der Dialysepflichtigkeit oder das Versterben des Studienteilnehmers. Bei weiteren sechs Teilnehmern lagen die Labordaten zur Bestimmung des Delta-Wertes nicht vollständig vor, sodass insgesamt die Daten von 380 Individuen in die Analyse eingeschlossen wurden.

2.9 Statistik

Die elektronische Datenerfassung und -aufbereitung erfolgte mittels der Tabellenkalkulationssoftware Microsoft® Excel [Professional Plus 2010, Version 14, Microsoft Corporation, Redmond (Washington), USA] und der Datenverarbeitungssoftware Microsoft® Access (Microsoft Corporation). Zur statistischen Auswertung wurden die Daten zum einen in die Statistik- und Analysesoftware SPSS Statistics (Statistical Product And Service Solutions, Predictive Analysis Software, Version 24; IBM Corporation, Armonk (New York), USA) übertragen. Ein weiterer Teil der statistischen Berechnungen erfolgte mit der Open Source-Analysesoftware R [Version 3.3.3, Free Software Foundation Corporation, Boston (Massachusetts), USA].

Alle kategorialen Merkmale sind als absolute Häufigkeit und als Anteil an allen Merkmalen (in Prozent) angegeben, ein statistischer Vergleich erfolgte für zwei unabhängige Stichproben nach Fisher Test, bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben nach χ^2 (Chi-Quadrat)-Test.

Alle stetigen Merkmale sind als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt und wurden mittels T-Test für zwei unabhängige Stichproben verglichen, bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben erfolgte der Vergleich mittels des einfaktoriellen ANOVA Tests für linearen Trend.

Bei stetigen Merkmalen ohne Gauss'sche-Normalverteilung erfolgte die Darstellung als Median und Interquartilsabstand (25. und 75. Perzentile) und es erfolgte ein Vergleich mittels des Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für zwei unabhängige Stichproben, im Falle von mehr als zwei unabhängigen Stichproben mittels des Kruskal-Wallis-Testes.

Zur Analyse des Überlebens erfolgte eine Darstellung des ereignisfreien Überlebens mittels Kaplan-Meier-Kurven, die Sensitivitätsprüfung wurde mittels log rank-Test durchgeführt. Im Weiteren erfolgte eine multivariate Cox-Regressionsanalyse, die Darstellung erfolgte anhand der Hazard Ratio. Ergänzend wurde eine Competing Risk Analyse durchgeführt, hierbei floss der Tod jeglicher Genese als konkurrierendes Ereignis zu einem kardiovaskulären Endpunkt in die Analyse mit ein. In der multivariaten Analyse wurde für diejenigen Patientenmerkmale korrigiert, die nach Aufteilung der Gesamtkohorte in Tertile signifikante Unterschiede zeigten.

Die Quantifizierung von Sensitivität und Spezifität der untersuchten Parameter zur Vorhersage eines Ereignisses erfolgte durch Erstellen von zeitabhängigen ROC-Kurven („receiver-operator characteristic“), sowie mittels Vergleich der daraus resultierenden AUC („Area under the curve“, Fläche unterhalb der Kurve) mit Hilfe des Pakets timeROC der Analysesoftware R.

Als statistisch signifikant gelten in allen angewendeten statistischen Verfahren p-Werte von $\leq 0,05$.

Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

In die endgültige Analyse wurden die Daten von insgesamt 380 Studienteilnehmern einbezogen, eine Übersicht über die Patientencharakteristika ist in Tabelle 2 zusammengestellt. Das durchschnittliche Patientenalter betrug 66,8 Jahre, 42% der Studienteilnehmer waren weiblich. Ein Studienteilnehmer war afroamerikanischer Herkunft, alle anderen Studienteilnehmer hatten kaukasische Ethnizität.

Bei 32% der Patienten konnte ein Diabetes mellitus dokumentiert werden, bei 18% war eine familiäre Vorbelastung mit vorzeitigen kardiovaskulären Ereignissen bekannt. Das mittlere Serumkreatinin lag bei $1,61 \pm 0,76$ mg/dl, dies entsprach einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von 47 ± 18 ml/min/1,73m² nach Berechnung mittels der CKD-EPI-Formel (Tabelle 2).

Im Anschluss an eine Stratifizierung anhand von Tertilen von Δ NT-proBNP (absolut) zeigten sich zwischen den Gruppen signifikant unterschiedliche Merkmale im Hinblick auf die Patientencharakteristika. Diese zeigten sich im Bereich von Lebensalter, sowie bei der Nierenfunktion, sichtbar anhand einer unterschiedlichen geschätzten glomerulären Filtrationsrate und einer veränderten renalen Exkretion von Harnstoff und Harnsäure. Bei Laborwerten aus dem Bereich des Knochenstoffwechsels zeigten sich signifikant unterschiedliche Serumspiegel von Parathormon und Phosphat, sowie bei der Aktivität der alkalischen Phosphatase (Tabelle 2).

Einen Überblick über die Pharmakotherapie bietet Tabelle 3. Hier war ein signifikanter Unterschied in der Einnahme von diuretischen Medikamenten, hauptsächlich Schleifendiuretika, zu sehen. Desweiteren waren Unterschiede bei der Einnahme von Allopurinol, Betablockern und Vitamin D-haltigen Präparaten nachweisbar.

Tabelle 2: Patientencharakteristika der Gesamtkohorte und stratifiziert nach Δ NT-proBNP (absolut)

	gesamt (n=380)	Tertile 1 (n=127)	Tertile 2 (n=127)	Tertile 3 (n=126)	Signifikanz
Alter (Jahre)	66,8 ± 12,3	66,9 ± 11,0	62,8 ± 13,8	70,8 ± 10,7	p<0,001
Frauen (%)	158 (42)	56 (44)	50 (39)	52 (41)	p=0,744
Afroamerikaner (%)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	p=0,368
Diabetes mellitus (%)	120 (32)	49 (39)	37 (29)	34 (27)	p=0,107
Nikotin-Abusus (%)	42 (11)	18 (14)	10 (8)	14 (11)	p=0,278
Fam. Vorbelastung (%)	68 (18)	25 (20)	23 (18)	20 (16)	p=0,729
BMI (kg/m²)	30,1 ± 5,3	30,7 ± 4,9	30,0 ± 5,9	30,1 ± 5,0	p=0,491
RR systolisch (mmHg)	152 ± 23	153 ± 25	150 ± 19	151 ± 26	p=0,549
RR diastolisch (mmHg)	87 ± 13	88 ± 15	88 ± 11	84 ± 12	p<0,05
Herzfrequenz (/min)	66 ± 12	65 ± 12	68 ± 12	66 ± 11	p=0,088
Hämoglobin (g/dl)	13,6 ± 1,6	13,7 ± 1,5	14,2 ± 1,4	13,0 ± 1,6	p<0,001
eGFR (ml/min/1,73m²)	46,6 ± 18,1	45,7 ± 16,2	54,1 ± 18,6	40,0 ± 16,5	p<0,001
NT-proBNP (pg/ml)	198 (76 - 592)	136 (56 - 455)	90 (45 - 160)	623 (314 - 1141)	p<0,001
Harnstoff (mg/dl)	64 ± 36	63 ± 30	55 ± 29	75 ± 45	p<0,001
Harnsäure (mg/dl)	7,1 ± 1,7	7,1 ± 1,7	6,8 ± 1,5	7,5 ± 2,0	p<0,05
Albuminurie (mg/g Kr.)	30 (8 - 129)	27 (8 - 117)	22 (7 - 80)	35 (8 - 200)	p=0,387
CRP (mg/l)	5,5 ± 12,4	5,3 ± 10,5	4,1 ± 8,4	7,3 ± 16,6	p=0,109
Phosphat (mg/dl)	3,3 ± 0,7	3,3 ± 0,6	3,2 ± 0,6	3,5 ± 0,8	p<0,05
AP (U/l)	74 ± 32	76 ± 32	68 ± 21	80 ± 40	p<0,05

	gesamt (n=380)	Tertile 1 (n=127)	Tertile 2 (n=127)	Tertile 3 (n=126)	Signifikanz
PTH (pg/ml)	55 (28 - 81)	58 (41 - 81)	45 (34 - 61)	61 (39 - 100)	p<0,001
Vitamin D (ng/ml)	32 (24 - 40)	32 (25 - 40)	31 (24 - 39)	33 (23 - 40)	p=0,844
Triglyceride (mg/dl)	160 ± 90	168 ± 88	158 ± 87	154 ± 94	p=0,437
Cholesterin ges. (mg/dl)	179 ± 40	181 ± 40	181 ± 38	176 ± 41	p=0,460
HDL-Cholesterin (mg/dl)	53 ± 18	52 ± 17	52 ± 15	54 ± 20	p=0,612
LDL-Cholesterin (mg/dl)	101 ± 34	103 ± 36	104 ± 33	98 ± 35	p=0,342

aufgeführt ist Mittelwert ± Standardabweichung bei Nicht-Normalverteilung Median (25. - 75. Perzentile) oder Anzahl (Prozentanteil); NT-proBNP: N-terminales pro-B-natriuretisches Peptid („amino(N)-terminal prohormone of brain natriuretic peptide“); BMI: body mass index; RR systolisch / diastolisch: systolischer / diastolischer Blutdruckwert; CVD: kardiovaskuläre Erkrankung („cardiovascular disease“); eGFR: geschätzte („estimated“) glomeruläre Filtrationsrate, Kreatinin-basiert nach CKD-EPI-Formel; CRP: C-reaktives Protein; AP: Alkalische Phosphatase; PTH: Parathormon; Vitamin D: 25-OH-Hydroxy-Vitamin D; HDL-Cholesterin: high density lipoprotein-Cholesterin; LDL-Cholesterin: low density lipoprotein-Cholesterin

Tabelle 3: Patientencharakteristika (Medikamenteneinnahme) der Gesamtkohorte und stratifiziert nach Δ NT-proBNP (absolut)

	gesamt (n=380)	Tertile 1 (n=127)	Tertile 2 (n=127)	Tertile 3 (n=126)	Signifikanz
ACE-Hemmer (%)	137 (36)	36 (28)	49 (39)	52 (41)	p=0,078
AT1-Blocker (%)	199 (52)	74 (58)	63 (50)	62 (49)	p=0,264
Betablocker (%)	252 (66)	99 (78)	59 (47)	94 (75)	p<0,001
Calciumantagonist (%)	178 (47)	64 (50)	54 (43)	60 (48)	p=0,443
Diuretika gesamt (%)	311 (82)	101 (80)	95 (75)	115 (92)	p<0,05
Schleifendiuretika (%)	157 (41)	55 (43)	37 (29)	65 (52)	p<0,05
Thiaziddiuretika (%)	200 (53)	64 (50)	60 (47)	76 (60)	p=0,094
Aldosteronantag. (%)	90 (24)	26 (21)	25 (20)	39 (31)	p=0,063
Zentrale Alphabl. (%)	73 (19)	32 (25)	18 (14)	23 (18)	p=0,079
Periphere Alphabl. (%)	36 (9)	10 (8)	11 (9)	15 (12)	p=0,510
And. Blutdruckmed. (%)	17 (5)	9 (7)	2 (2)	6 (5)	p=0,103
Aspirin/Clopidogrel (%)	160 (42)	57 (45)	44 (35)	59 (47)	p=0,108
Statin (%)	184 (48)	68 (54)	56 (44)	60 (48)	p=0,314
andere Lipidsenker (%)	43 (11)	19 (15)	14 (11)	10 (8)	p=0,210
Nitrat (%)	26 (7)	8 (6)	7 (6)	11 (9)	p=0,572
Allopurinol (%)	113 (30)	36 (28)	29 (23)	48 (38)	p<0,05
Vitamin D (%)	167 (44)	44 (35)	50 (39)	73 (58)	p<0,001

aufgeführt ist die Anzahl (Prozentanteil); ACE-Hemmer: („Angiotensin Converting Enzyme“); AT1-Blocker („Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1“)

3.2 Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Die zugrundeliegenden internistisch-nephrologischen Grunderkrankungen, die als Auslöser der chronischen Nierenerkrankung dokumentiert wurden, sind in Abbildung 2 zusammengetragen. Hierbei liegt in der Gesamtkohorte der mit Abstand größte Anteil (36%) bei der vaskulären Nephropathie aufgrund einer arteriellen Hypertonie. Es folgen mit 15% Glomerulonephritiden. Eine histologische Untersuchung auf der Basis einer Nierenbiopsie lag bei 50 Patienten (13%) vor.

Zur Veranschaulichung der Nierenfunktion ist in Abbildung 3 die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate zu beiden Untersuchungszeitpunkten in Abhängigkeit des Stadiums der chronischen Nierenerkrankung dargestellt. Ausgenommen von Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung im Stadium G4 bei Studienbeginn zeigten alle Patientengruppen innerhalb von zwei Jahren eine signifikante Verschlechterung der Nierenfunktion.

In Abbildung 4 ist die Serumkonzentration von NT-proBNP zu beiden Untersuchungszeitpunkten und in Abhängigkeit vom Stadium der chronischen Nierenerkrankung gezeigt, sichtbar wird hier ein stadienabhängiger Anstieg der Serumkonzentration von NT-proBNP.

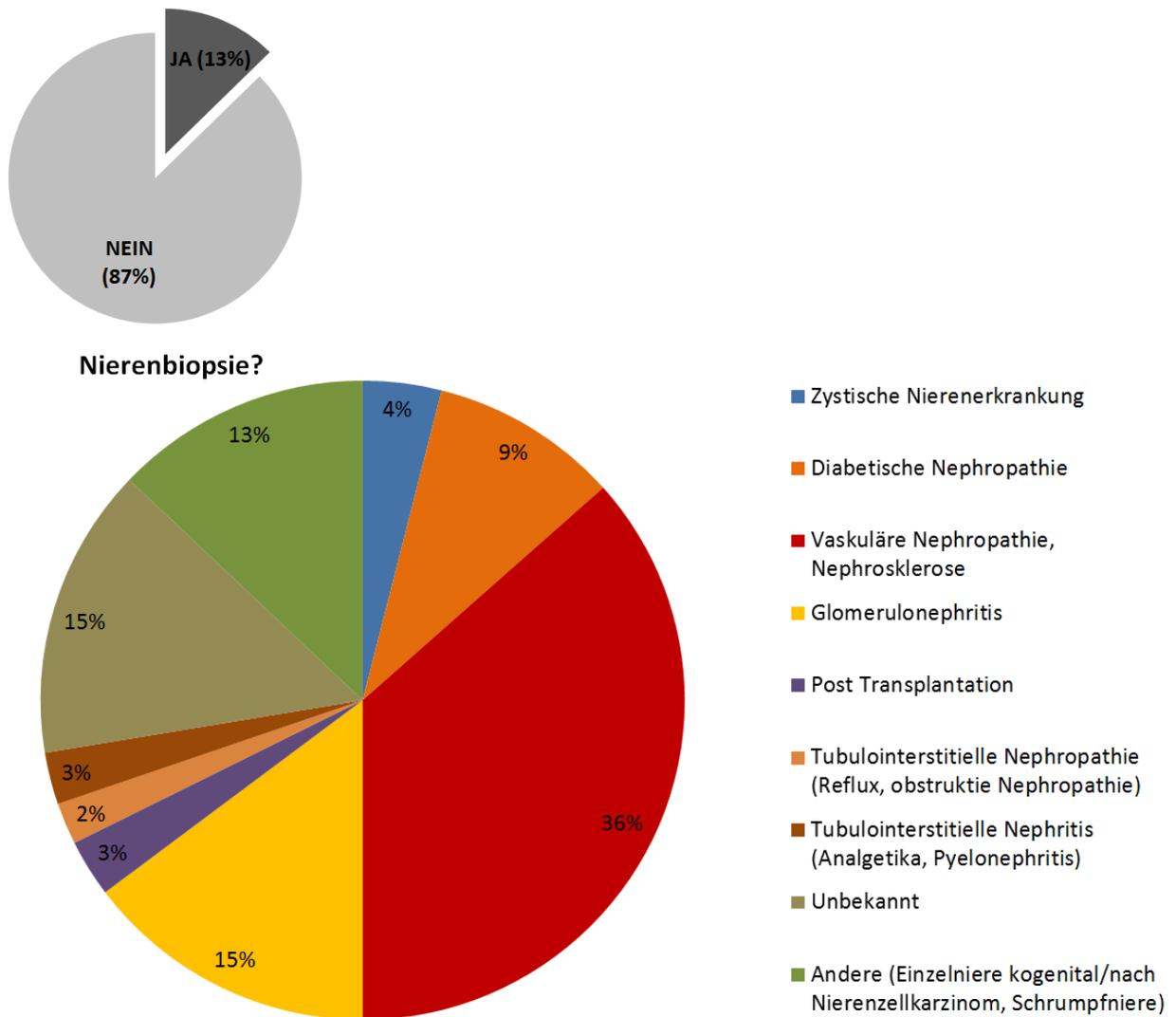


Abbildung 2: Nephrologische Grunderkrankung (Kreisdiagramm in Farbe) und Anteil der mittels Nierenbiopsie und histologischer Untersuchung gesicherten Diagnosen (Kreisdiagramm in Graustufen); aufgeführt ist jeweils der Prozentanteil an der Gesamtkohorte

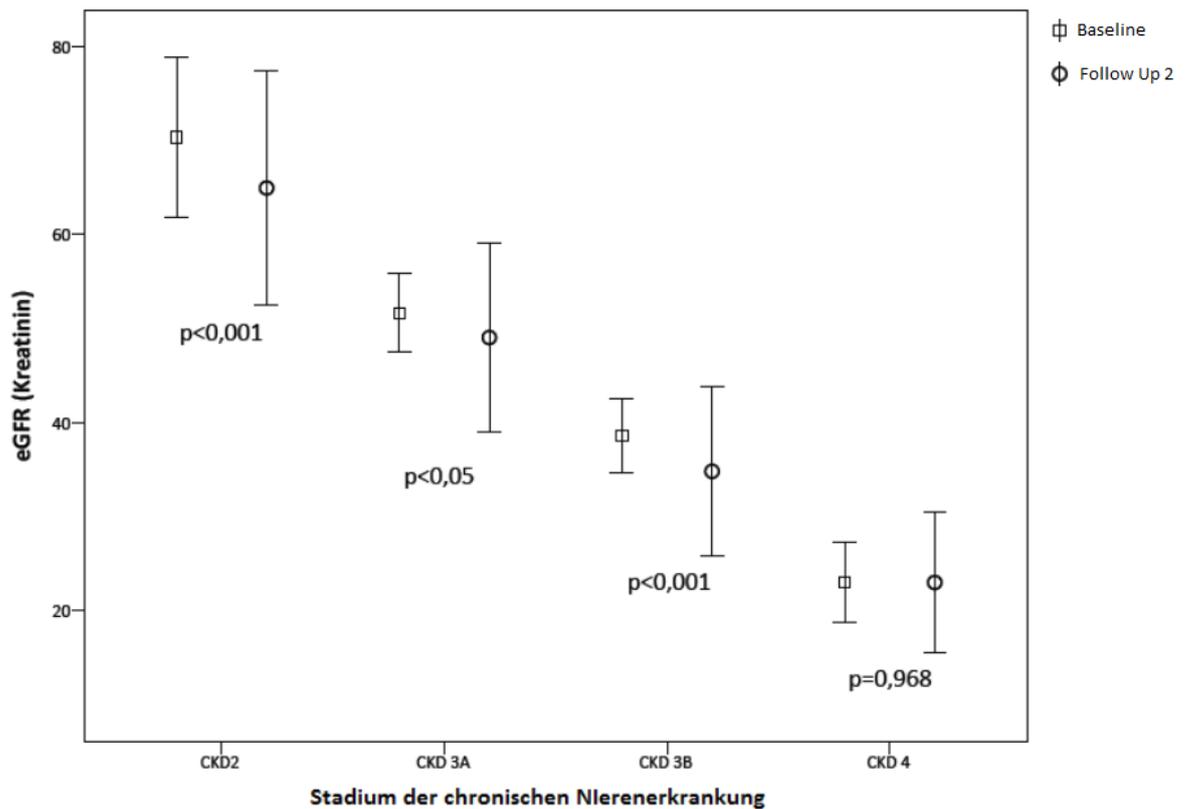


Abbildung 3: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate zu beiden Untersuchungszeitpunkten, klassifiziert nach Stadium der chronischen Nierenerkrankung bei Studieneinschluss („Baseline“)

aufgeführt ist der Mittelwert \pm Standardabweichung; eGFR: geschätzte („estimated“) glomeruläre Filtrationsrate, Kreatinin-basiert nach CKD-EPI-Formel; CKD: Chronische Nierenerkrankung („chronic kidney disease“), Kategorie G2: 60,0 - 89,9 ml/min/1,73 m², CKD G3a: 45,0 - 59,9 ml/min/1,73 m², CKD G3b: 30,0 - 44,9 ml/min/1,73 m², CKD G4 15,0 - 29,9 ml/min/1,73 m²; Baseline: Untersuchung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses; Follow Up 2: Nachuntersuchung zwei Jahre nach Einschlussuntersuchung

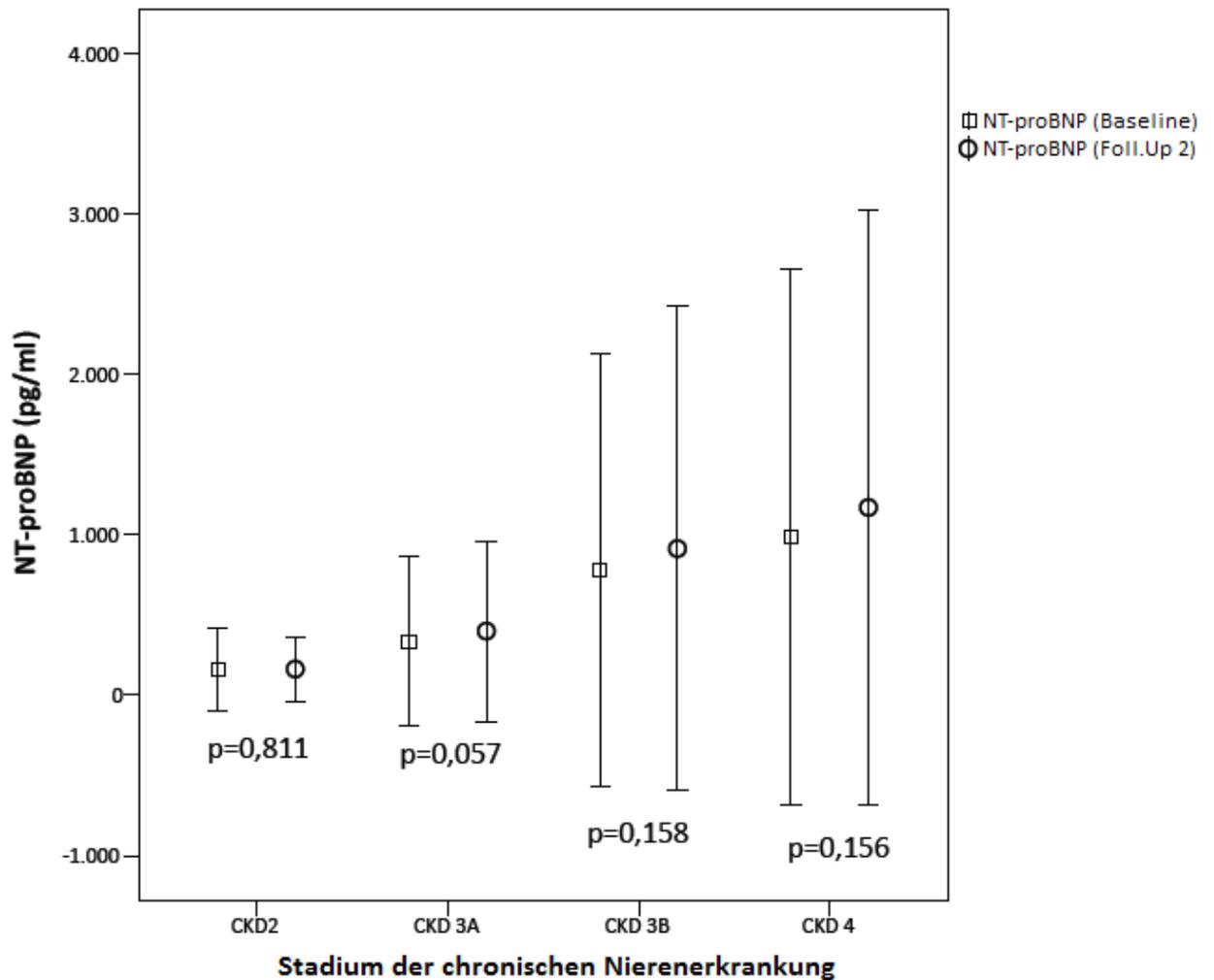


Abbildung 4: Serumkonzentration von NT-proBNP zu beiden Untersuchungszeitpunkten, klassifiziert nach Stadium der chronischen Nierenerkrankung bei Studieneinschluss („Baseline“)

aufgeführt ist der Mittelwert \pm Standardabweichung; NT-proBNP: N-terminales pro-B-natriuretisches Peptid („amino(N)-terminal prohormone of brain natriuretic peptide“); eGFR: geschätzte („estimated“) glomeruläre Filtrationsrate, Kreatinin-basiert nach CKD-EPI-Formel; CKD: Chronische Nierenerkrankung („chronic kidney disease“), Kategorie G2: 60,0 - 89,9 ml/min/1,73 m², CKD G3a: 45,0 - 59,9 ml/min/1,73 m², CKD G3b: 30,0 - 44,9 ml/min/1,73 m², CKD G4 15,0 - 29,9 ml/min/1,73 m²; Baseline: Untersuchung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses; Follow Up 2: Nachuntersuchung zwei Jahre nach Einschlussuntersuchung

3.3 Absolute Veränderung von NT-proBNP über die Zeit (Δ NT-proBNP absolut)

Nach Berechnung der absoluten Veränderung von NT-proBNP und Aufteilung in Tertile zeichnete sich der Delta-Wert der zweiten Tertile mit Einschluss des Nullpunktes durch einen stabilen Verlauf aus. Demgegenüber umfassten die erste und dritte Tertile jeweils den Bereich des größten absoluten Abfalls und Anstiegs von NT-proBNP (siehe Abb. 5 und 6).

Im Hinblick auf die Anzahl der kardiovaskulären Ereignisse in den einzelnen Tertilen ließ sich ein V-förmiges Verteilungsmuster erkennen, hiernach waren bei allen Patienten in der zweiten Tertile bei allen definierten Endpunkten die wenigsten Ereignisse zu verzeichnen. In der Reihenfolge von der ersten bis zur dritten Tertile aufgeführt traf dies zu bei Patienten mit atherosklerotischen Ereignissen (14 vs. 8 vs. 17), mit kardialen Dekompensationen (9 vs. 4 vs. 20) und der Gesamtmortalität (8 vs. 5 vs. 21).

Aufgrund des stabilen NT-proBNP-Verlaufes bei Patienten in der zweiten Tertile wurde in der vorliegenden Analyse diese Gruppe als Referenzgruppe gewählt.

Das Überleben frei vom Auftreten eines atherosklerotischen Ereignisses war in der Kaplan-Meier-Untersuchung nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Tertilen (log rank $p=0,151$) (siehe Abbildung 7).

In der Untersuchung mittels Cox-Regressions- und Competing Risk-Analyse konnte jedoch ein nicht signifikanter Trend zwischen Probanden der dritten gegenüber der zweiten Tertile als Referenzgruppe hervorgehoben werden (HR: 2,20 [95%KI: 0,95-5,09], $p=0,067$ bzw. SHR: 2,19 [95%KI: 0,96-5,01], $p=0,063$) (siehe Tabelle 4).

In der Analyse mittels Kaplan-Meier-Kurven für das ereignisfreie Überleben bei kardialen Dekompensationen war ein signifikanter Unterschied zu sehen (log rank $p=0,001$), hierbei zeigte sich bei den Probanden der dritten Tertile das schlechteste ereignisfreie Überleben (siehe Abbildung 8).

Nach univariater Cox-Regressions- und Competing Risk-Analyse kam dieses Ergebnis durch einen deutlichen Anstieg des Risikos in der dritten Tertile gegenüber der zweiten Tertile zustande (HR: 5,32 [95%KI: 1,82-15,57], $p=0,002$ bzw. SHR: 5,29 [95%KI: 1,81-15,46], $p=0,002$) (siehe Tabelle 6). Nach multivariater Risikoberechnung verloren diese Ergebnisse ihre statistische Relevanz (HR: 0,77 [95%KI: 0,22-2,62], $p=0,673$ bzw. SHR: 0,78 [95%KI: 0,22-2,74], $p=0,700$) (siehe Tabelle 7); korrigiert wurde für die Faktoren Alter, eGFR, Hämoglobin

und NT-proBNP (Einzelwert) jeweils zum Zeitpunkt der zweiten Nachuntersuchung, da sich bei diesen Merkmalen signifikante Unterschiede zwischen den drei Tertilen zeigten.

In der Kaplan-Meier-Analyse der Gesamtmortalität war ein signifikant schlechteres Überleben (log rank $p=0,001$) in der dritten gegenüber der zweiten Tertile zu sehen (siehe Abbildung 9). In der univariaten Cox-Regressions-Analyse konnte dies bestätigt werden (HR: 4,43 [95%KI: 1,67-11,74], $p=0,003$). Nach multivariater Cox-Regressions-Analyse war keine statistische Signifikanz mehr sichtbar (HR: 1,41 [95%KI: 0,47-4,18], $p=0,541$) (siehe Seite 42).

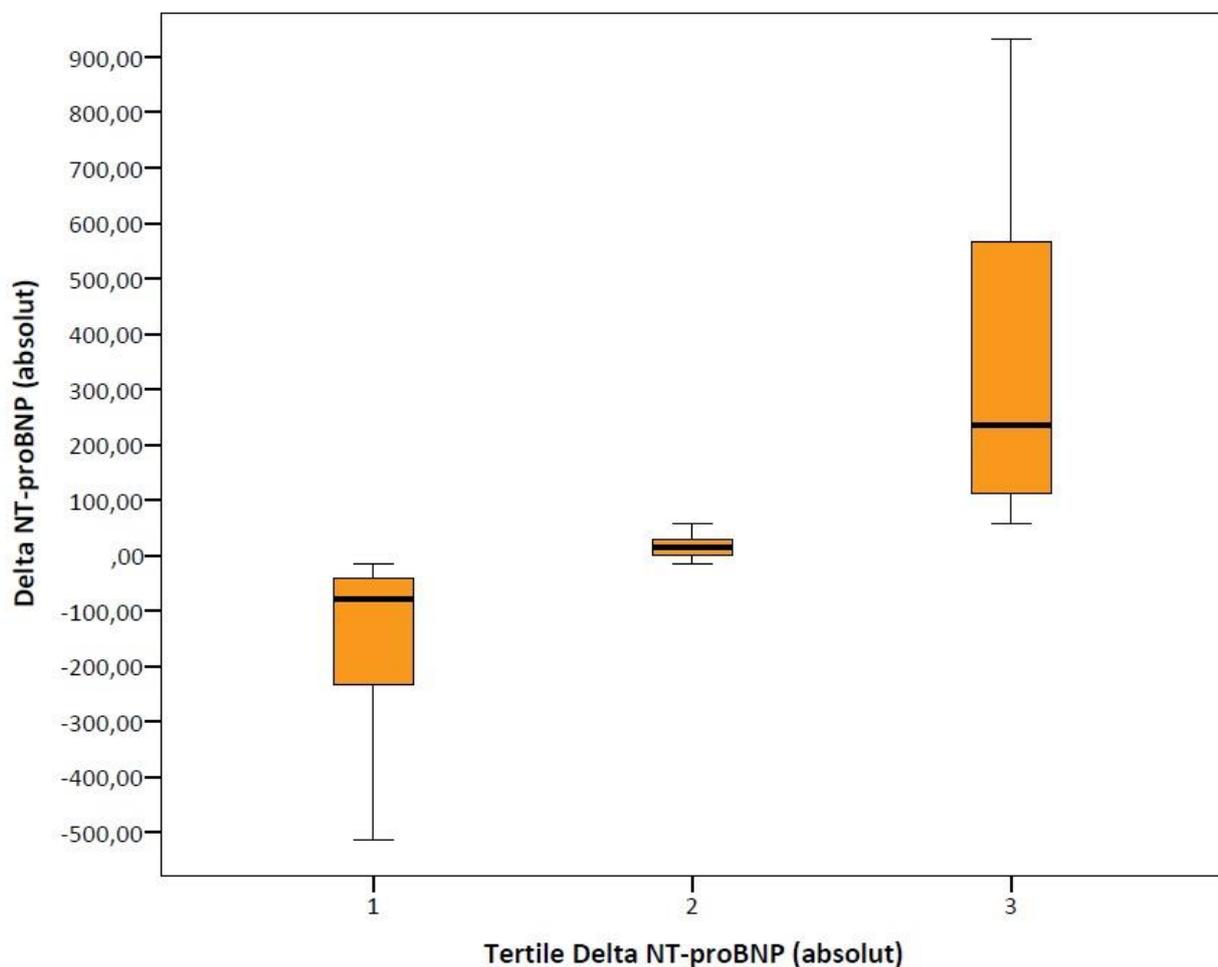
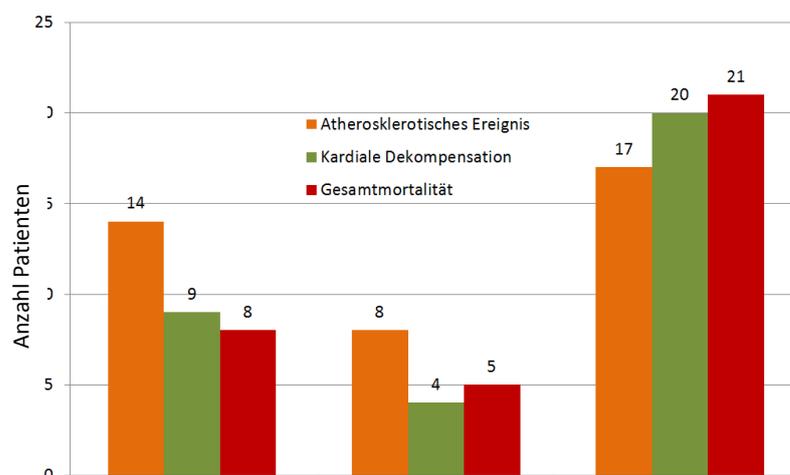


Abbildung 5: Boxplotdarstellung von Δ NT-proBNP (absolut) nach Stratifizierung in Tertile

aufgeführt ist der Median (schwarzer Balken), oberes und unteres Quartil (orange Box), 1,5-facher Interquartilabstand (Whisker); nicht aufgeführt sind Ausreißer unterhalb des ersten und überhalb des dritten Boxplots



	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	Signifikanz
Δ NT-proBNP (absolut): Spannweite	-2254 - (-15)	-15 - 57	58 - 4120	p<0,001
Δ NT-proBNP (absolut): Median (25. - 75. Perz.)	-77 (-218 - -44)	14 (0 - 29)	236 (113 - 566)	p<0,001
NT-proBNP (Baseline) Median (25. - 75. Perz.)	244 (119 - 679)	69 (36 - 154)	285 (128 - 597)	p<0,001
NT-proBNP (FollowUp 2) Median (25. - 75. Perz.)	136 (56 - 455)	90 (45 - 160)	624 (314 - 1141)	p<0,001

Abbildung 6: Charakterisierung von Δ NT-proBNP (absolut) nach Stratifizierung in Tertile

aufgeführt ist die Anzahl der kardiovaskulären Ereignisse (Balkendiagramm) und Spannweite bzw. Median (25. - 75. Perzentile) (Tabelle); NT-proBNP: N-terminales pro-B-natriuretisches Peptid („amino(N)-terminal prohormone of brain natriuretic peptide“); Baseline: Untersuchung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses; Follow Up 2: Nachuntersuchung zwei Jahre nach Einschlussuntersuchung

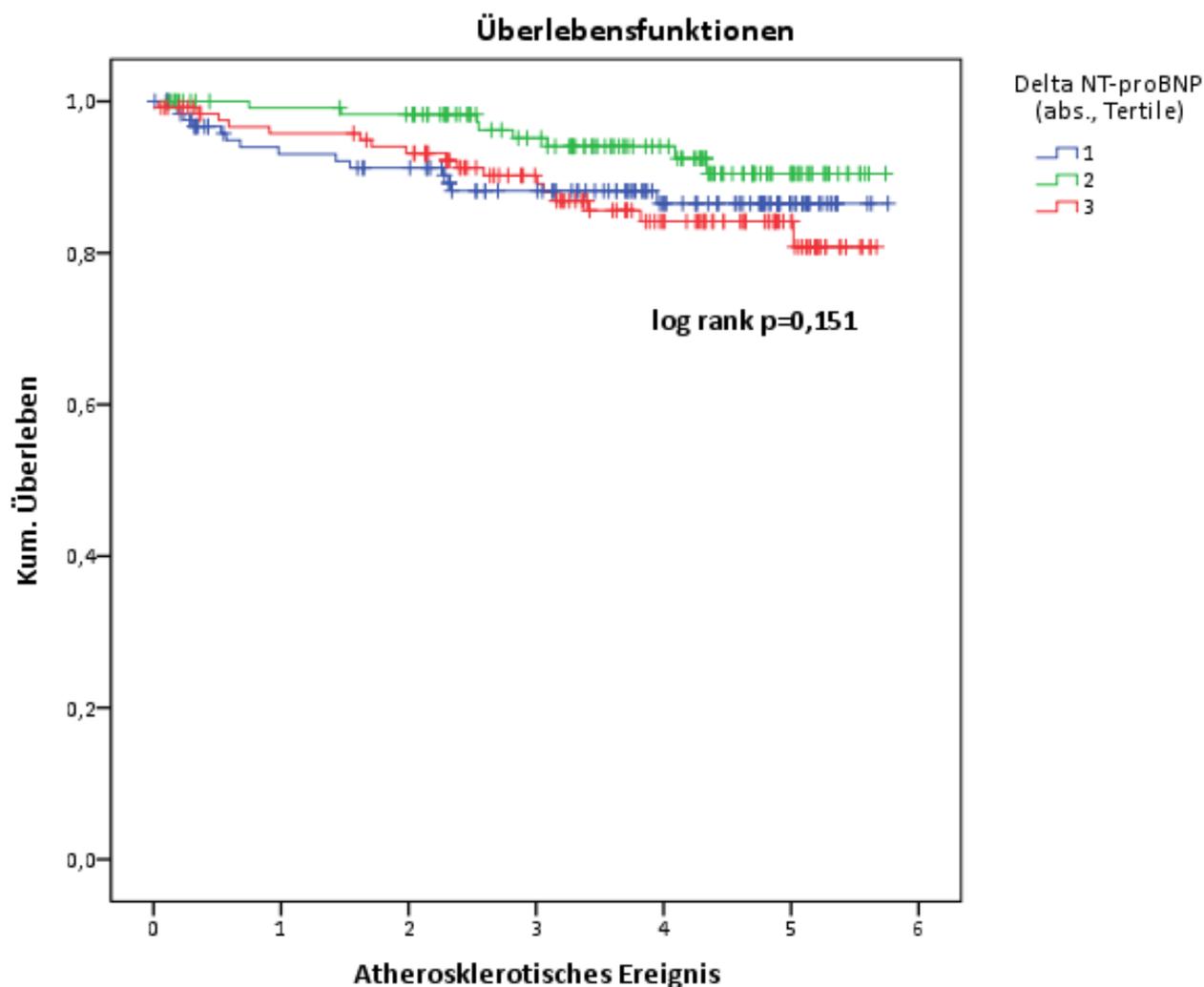


Abbildung 7: Ereignisfreies Überleben für atherosklerotische Ereignisse in Abhängigkeit von Δ NT-proBNP (absolut) nach Stratifizierung in Tertile

Tabelle 4: Univariate Cox-Regressions-Analyse und Competing Risk-Analyse für Δ NT-proBNP (absolut) für den Endpunkt atherosklerotisches Ereignis

HR (1. vs 2. Tertile)	1,98 [95%KI: 0,83-4,72]	p=0,124
SHR (1. vs 2. Tertile)	1,99 [95%KI: 0,84-4,71]	p=0,120
HR (3. vs 2. Tertile)	2,20 [95%KI: 0,95-5,09]	p=0,067
SHR (3. vs 2. Tertile)	2,19 [95%KI: 0,96-5,01]	p=0,063

aufgeführt ist HR: Hazard Ratio nach Cox-Regressionsanalyse; SHR: Subdistributional Hazard Ratio nach Competing Risk-Analyse; 95%KI: 95% Konfidenzintervall

Tabelle 5: Multivariate Cox-Regressions-Analyse und Competing Risk-Analyse für Δ NT-proBNP (absolut) für den Endpunkt atherosklerotisches Ereignis

HR (1. vs 2. Tertile)	1,28 [95%KI: 0,52-3,15]	p=0,591
SHR (1. vs 2. Tertile)	1,29 [95%KI: 0,56-2,98]	p=0,560
HR (3. vs 2. Tertile)	0,81 [95%KI: 0,30-2,18]	p=0,676
SHR (3. vs 2. Tertile)	0,80 [95%KI: 0,31-2,07]	p=0,640

Korrektur für Alter, eGFR (Kreatinin-basiert nach CKD-EPI-Formel), Hämoglobin und logNT-proBNP jeweils zum Zeitpunkt der zweiten Nachuntersuchung („Follow Up 2“); aufgeführt ist HR: Hazard Ratio nach Cox-Regressionsanalyse; SHR: Subdistributional Hazard Ratio nach Competing Risk-Analyse; 95%KI: 95% Konfidenzintervall

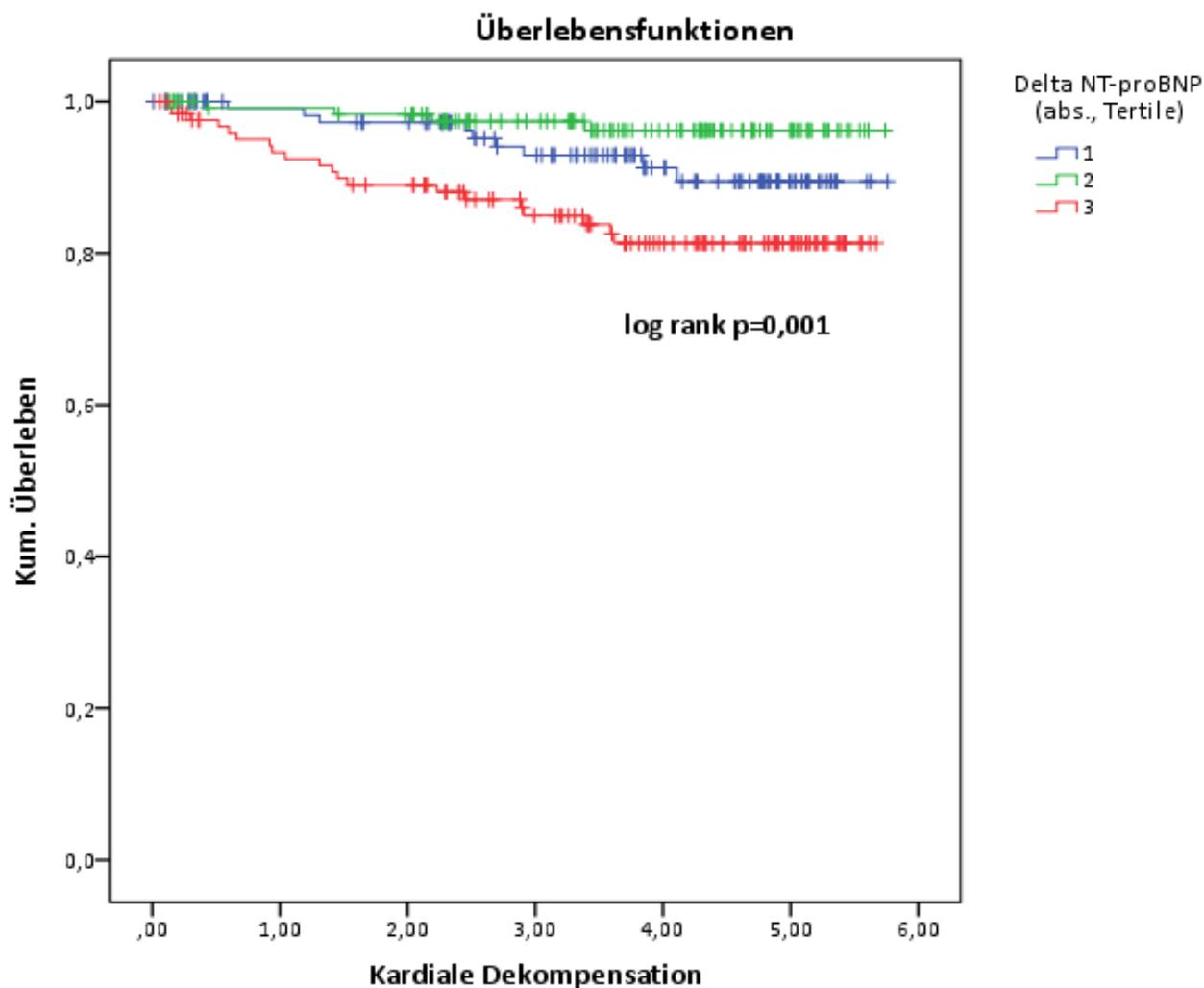


Abbildung 8: Ereignisfreies Überleben für kardiale Dekompensationen in Abhängigkeit von Δ NT-proBNP (absolut) nach Stratifizierung in Tertile

Tabelle 6: Univariate Cox-Regressions-Analyse und Competing Risk-Analyse für Δ NT-proBNP (absolut) für den Endpunkt kardiale Dekompensation

HR (1. vs 2. Tertile)	2,45 [95%KI: 0,76-7,97]	p=0,135
SHR (1. vs 2. Tertile)	2,45 [95%KI: 0,76-7,91]	p=0,140
HR (3. vs 2. Tertile)	5,32 [95%KI: 1,82-15,57]	p=0,002
SHR (3. vs 2. Tertile)	5,29 [95%KI: 1,81-15,46]	p=0,002

aufgeführt ist HR: Hazard Ratio nach Cox-Regressionsanalyse; SHR: Subdistributional Hazard Ratio nach Competing Risk-Analyse; 95%KI: 95% Konfidenzintervall

Tabelle 7: Multivariate Cox-Regressions-Analyse und Competing Risk-Analyse für Δ NT-proBNP (absolut) für den Endpunkt kardiale Dekompensation

HR (1. vs 2. Tertile)	0,95 [95%KI: 0,28-3,24]	p=0,932
SHR (1. vs 2. Tertile)	0,93 [95%KI: 0,25-3,42];	p=0,910
HR (3. vs 2. Tertile)	0,77 [95%KI: 0,22-2,62]	p=0,673
SHR (3. vs 2. Tertile)	0,78 [95%KI: 0,22-2,74]	p=0,700

Korrektur für Alter, eGFR (Kreatinin-basiert nach CKD-EPI-Formel), Hämoglobin und logNT-proBNP jeweils zum Zeitpunkt der zweiten Nachuntersuchung („Follow Up 2“); aufgeführt ist HR: Hazard Ratio nach Cox-Regressionsanalyse; SHR: Subdistributional Hazard Ratio nach Competing Risk-Analyse; 95%KI: 95% Konfidenzintervall

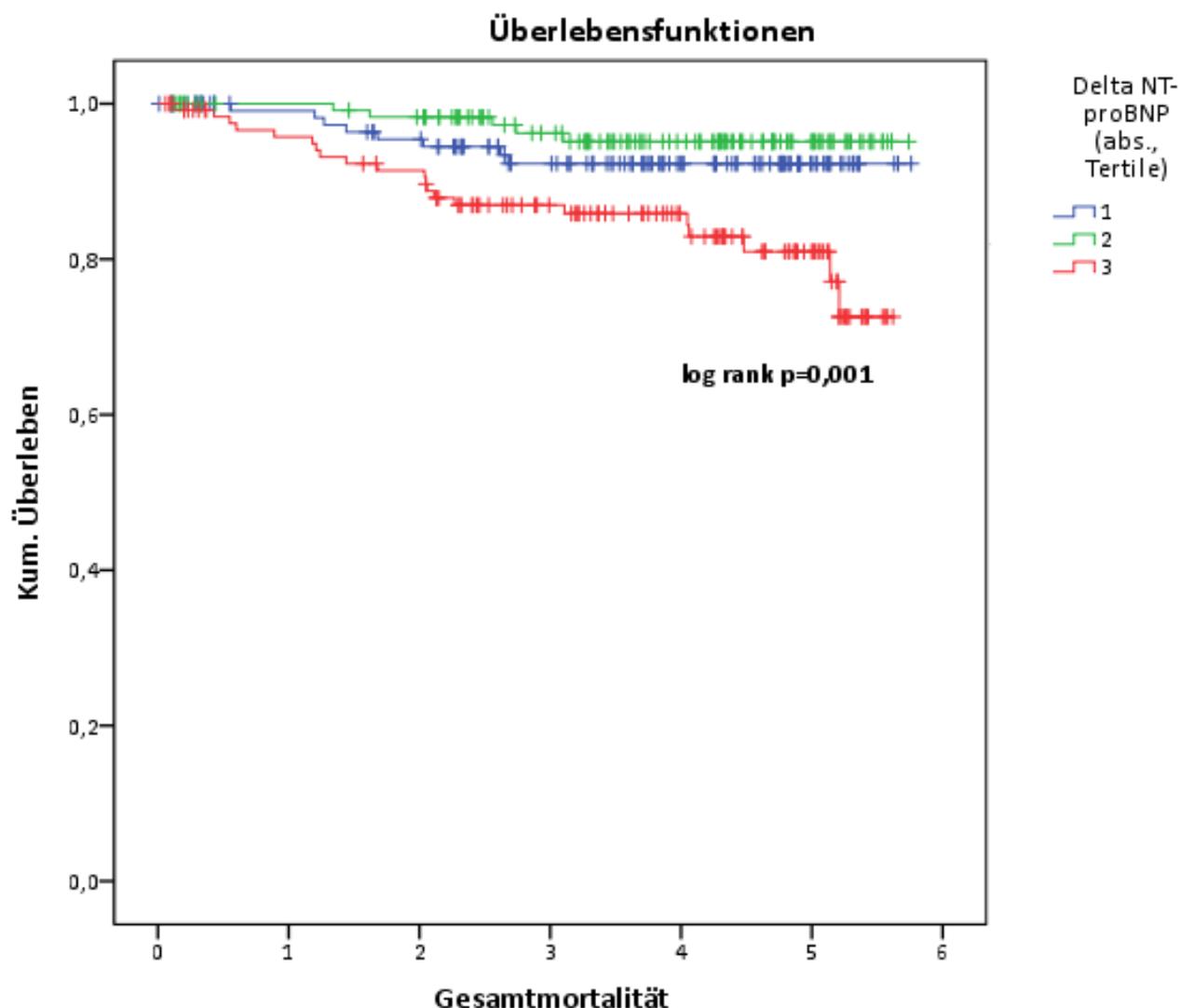


Abbildung 9: Gesamt mortalität in Abhängigkeit von Δ NT-proBNP (absolut) nach Stratifizierung in Tertile

Tabelle 8: Univariate Cox-Regressions-Analyse für Δ NT-proBNP (absolut) für den Endpunkt Gesamt mortalität

HR (1. vs 2. Tertile)	1,76 [95%KI: 0,57-5,37]	p=0,323
HR (3. vs 2. Tertile)	4,43 [95%KI: 1,67-11,74]	p=0,003

aufgeführt ist HR: Hazard Ratio; 95%KI: 95% Konfidenzintervall

Tabelle 9: Multivariate Cox-Regressions-Analyse für Δ NT-proBNP (absolut) für den Endpunkt Gesamt mortalität

HR (1. vs 2. Tertile)	1,08 [95%KI: 0,34-3,40]	p=0,897
HR(3. vs 2. Tertile)	1,41 [95%KI: 0,47-4,18]	p=0,541

Korrektur für Alter, eGFR (Kreatinin-basiert nach CKD-EPI-Formel), Hämoglobin und logNT-proBNP jeweils zum Zeitpunkt der zweiten Nachuntersuchung („Follow Up 2“); aufgeführt ist HR: Hazard Ratio; 95%KI: 95% Konfidenzintervall

3.4 Prozentuale Veränderung von NT-proBNP über die Zeit (Δ NT-proBNP prozentual)

Es erfolgte eine Berechnung der prozentualen Veränderung von NT-proBNP und im Anschluss daran eine Aufteilung der Patienten in Tertile je nach Delta-Wert. Eine Charakterisierung der prozentualen Veränderung nach Tertilen und eine Zuordnung der klinischen Ereignisse finden sich in Abbildung 10 und 11.

In der ersten Tertile waren diejenigen Patienten vertreten, bei denen es innerhalb von zwei Jahren zu einem Abfall der NT-proBNP-Konzentration gekommen war. Bei den Patienten der zweiten Tertile umschloss der Delta-Wert den Nullpunkt und entsprach somit am ehesten einem Bereich mit einem stabilen Verlauf. Innerhalb der dritten Gruppe konnte ein prozentualer Anstieg verzeichnet werden.

Betrachtet man zunächst die reine Verteilung der erfassten klinischen Ereignisse auf die Tertile, so lässt sich ein Trend zu einer linearen Zunahme der Fallzahlen innerhalb der Gruppen erkennen. So lässt sich bei den atherosklerotischen Ereignissen eine schrittweisen Anstieg von der ersten, über die zweite bis zur dritten Tertile beobachten (11 vs. 12 vs. 16), in gleicher Weise ist dies bei der Gesamtmortalität sichtbar (6 vs. 13 vs. 15). Weniger eindeutig ist dies bei den kardialen Dekompensationen mit einem Plateau zwischen der ersten und zweiten Tertile (9 vs. 9 vs. 15).

Nach Überlebensanalyse mittels Kaplan-Meier-Kurven war weder für das Erleiden eines atherosklerotischen Ereignisses (log rank $p=0,669$), noch für eine kardiale Dekompensation (log rank $p=0,358$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Tertilen abzuleiten (siehe Abbildungen 12 und 13).

Ebenso zeigte sich bei beiden atherosklerotischen Ereignissen nach Risikovergleich mittels Cox-Regressions- bzw. Competing Risk-Analyse kein statistisch relevanter Unterschied gegenüber der ersten Tertile als Referenzgruppe (siehe Tabelle 10 und 12).

Nach adjustierter Berechnung war bei dem Auftreten kardialer Dekompensationen ein Trend zu einem abnehmenden Risiko der zweiten Tertile gegenüber der ersten zu sehen (HR: 0,37 [95%KI: 0,14-1,03], $p=0,056$ bzw. SHR: 0,38 [95%KI: 0,14-1,04], $p=0,059$) (siehe Tabelle 13); korrigiert wurde für die Faktoren Alter, eGFR, Hämoglobin und NT-proBNP (Einzelwert) jeweils zum Zeitpunkt der zweiten Nachuntersuchung, da sich bei diesen Merkmalen signifikante Unterschiede zwischen den drei Tertilen zeigten.

Bei der Betrachtung der Gesamtmortalität konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Tertilen ermittelt werden (siehe Seite 50).

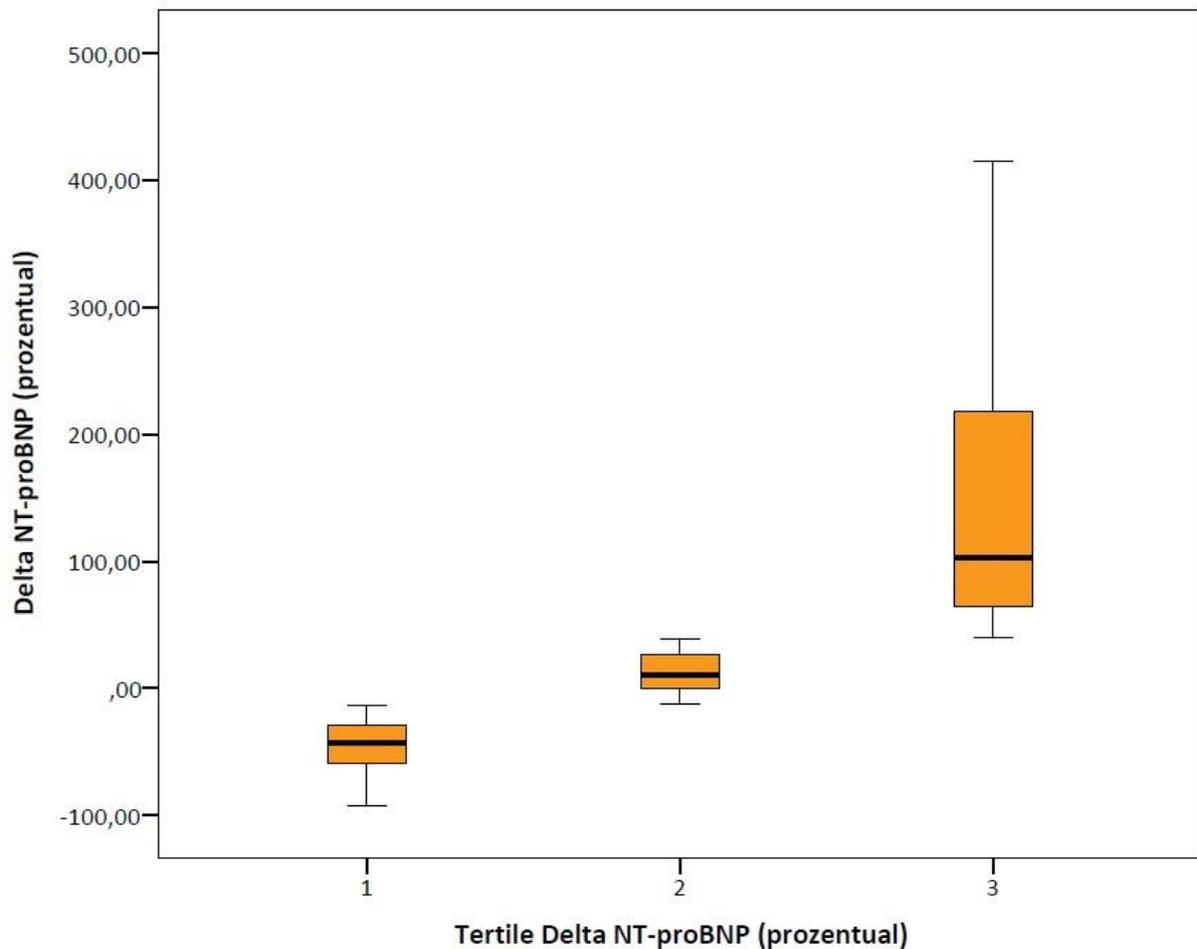


Abbildung 10: Boxplotdarstellung von Δ NT-proBNP (prozentual) nach Stratifizierung in Tertile

aufgeführt ist der Median (schwarzer Balken), oberes und unteres Quartil (orange Box), 1,5-facher Interquartilabstand (Whisker); nicht aufgeführt sind Ausreißer überhalb des dritten Boxplot

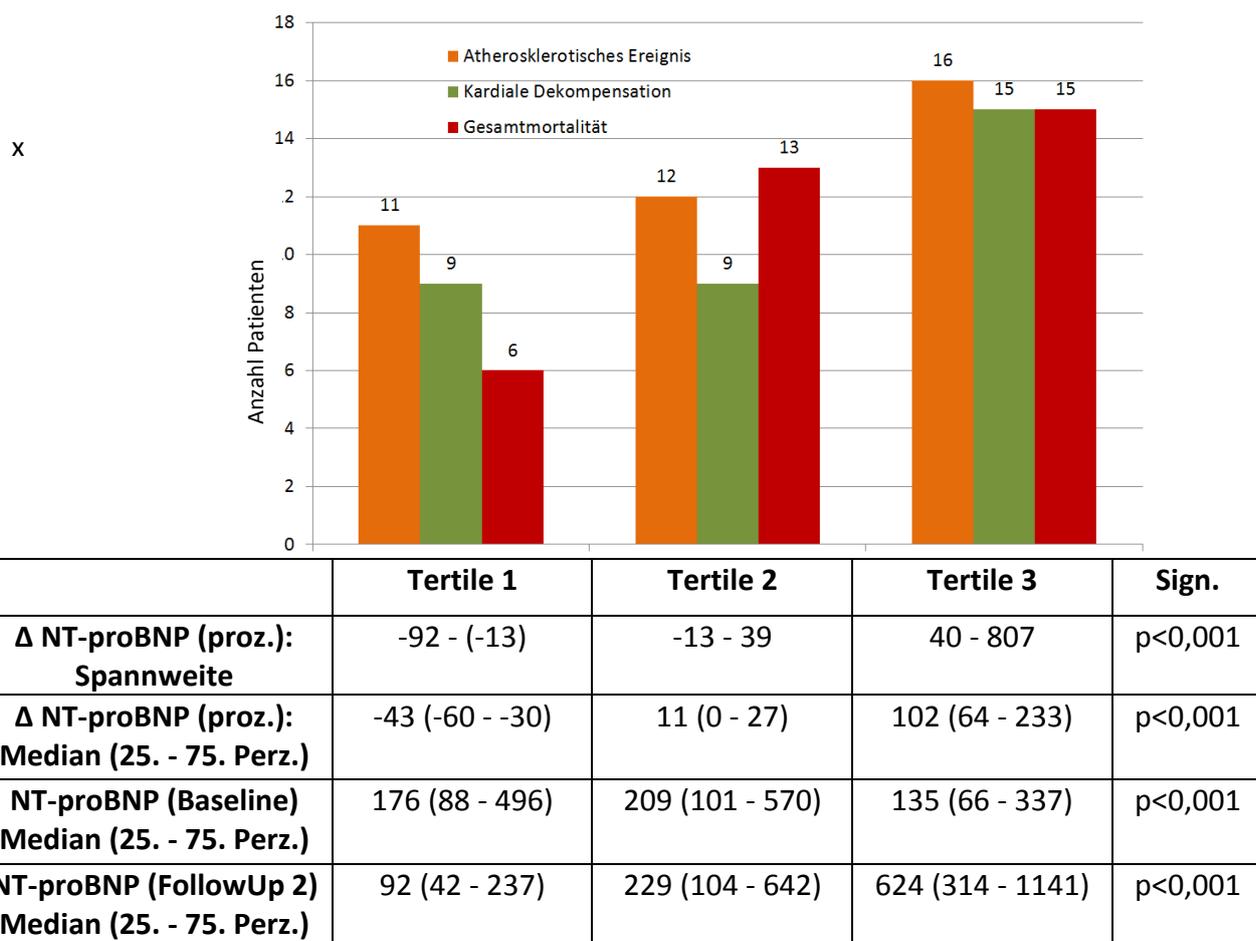


Abbildung 11: Charakterisierung von Δ NT-proBNP (prozentual) nach Stratifizierung in Tertile

aufgeführt ist die Anzahl der kardiovaskulären Ereignisse (Balkendiagramm) und Spannweite bzw. Median (25. - 75. Perzentile) (Tabelle); NT-proBNP: N-terminales pro-B-natriuretisches Peptid („amino(N)-terminal prohormone of brain natriuretic peptide“); Baseline: Untersuchung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses; Follow Up 2: Nachuntersuchung zwei Jahre nach Einschlussuntersuchung

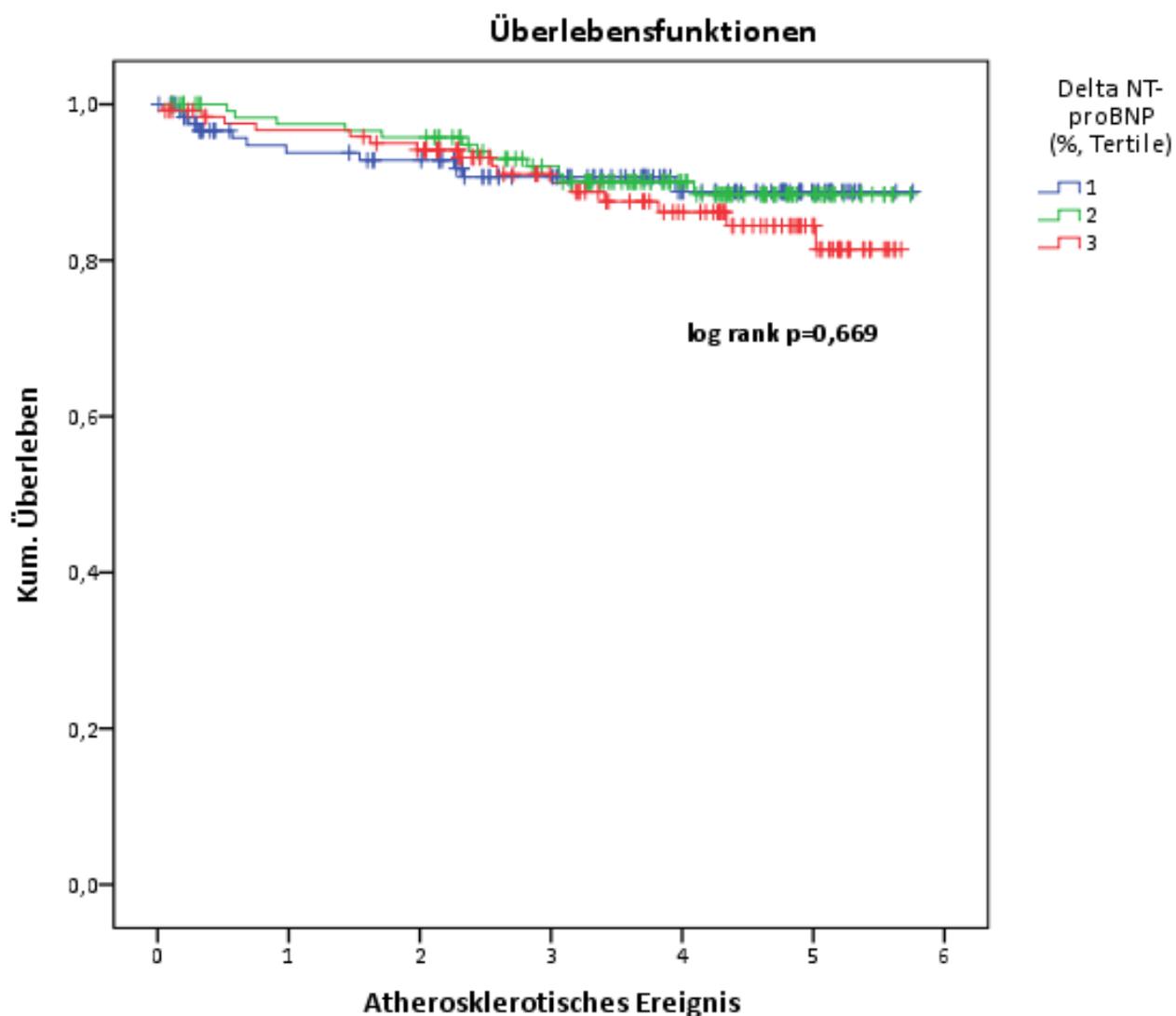


Abbildung 12: Ereignisfreies Überleben für atherosklerotische Ereignisse in Abhängigkeit von Δ NT-proBNP (prozentual) nach Stratifizierung in Tertile

Tabelle 10: Univariate Cox-Regressions-Analyse und Competing Risk-Analyse für Δ NT-proBNP (prozentual) für den Endpunkt atherosklerotisches Ereignis

HR (2. vs 1. Tertile)	0,92 [95%KI: 0,41-2,09]	p=0,847
SHR (2. vs 1. Tertile)	0,93 [95%KI: 0,41-2,10]	p=0,860
HR (3. vs 1. Tertile)	1,27 [95%KI: 0,59-2,75]	p=0,537
SHR (3. vs 1. Tertile)	1,27 [95%KI: 0,59-2,73]	p=0,540

aufgeführt ist HR: Hazard Ratio nach Cox-Regressionsanalyse; SHR: Subdistributional Hazard Ratio nach Competing Risk-Analyse; 95%KI: 95% Konfidenzintervall

Tabelle 11: Multivariate Cox-Regressions-Analyse und Competing Risk-Analyse für Δ NT-proBNP (prozentual) für den Endpunkt atherosklerotisches Ereignis

HR (2. vs 1. Tertile)	0,68 [95%KI: 0,29-1,57]	p=0,367
SHR (2. vs 1. Tertile)	0,69 [95%KI: 0,30-1,58]	p=0,380
HR (3. vs 1. Tertile)	0,84 [95%KI: 0,38-1,89]	p=0,676
SHR (3. vs 1. Tertile)	0,84 [95%KI: 0,35-2,04]	p=0,710

Korrektur für Alter, eGFR (Kreatinin-basiert nach CKD-EPI-Formel), Hämoglobin und logNT-proBNP jeweils zum Zeitpunkt der zweiten Nachuntersuchung („Follow Up 2“); aufgeführt ist HR: Hazard Ratio nach Cox-Regressionsanalyse; SHR: Subdistributional Hazard Ratio nach Competing Risk-Analyse; 95%KI: 95% Konfidenzintervall

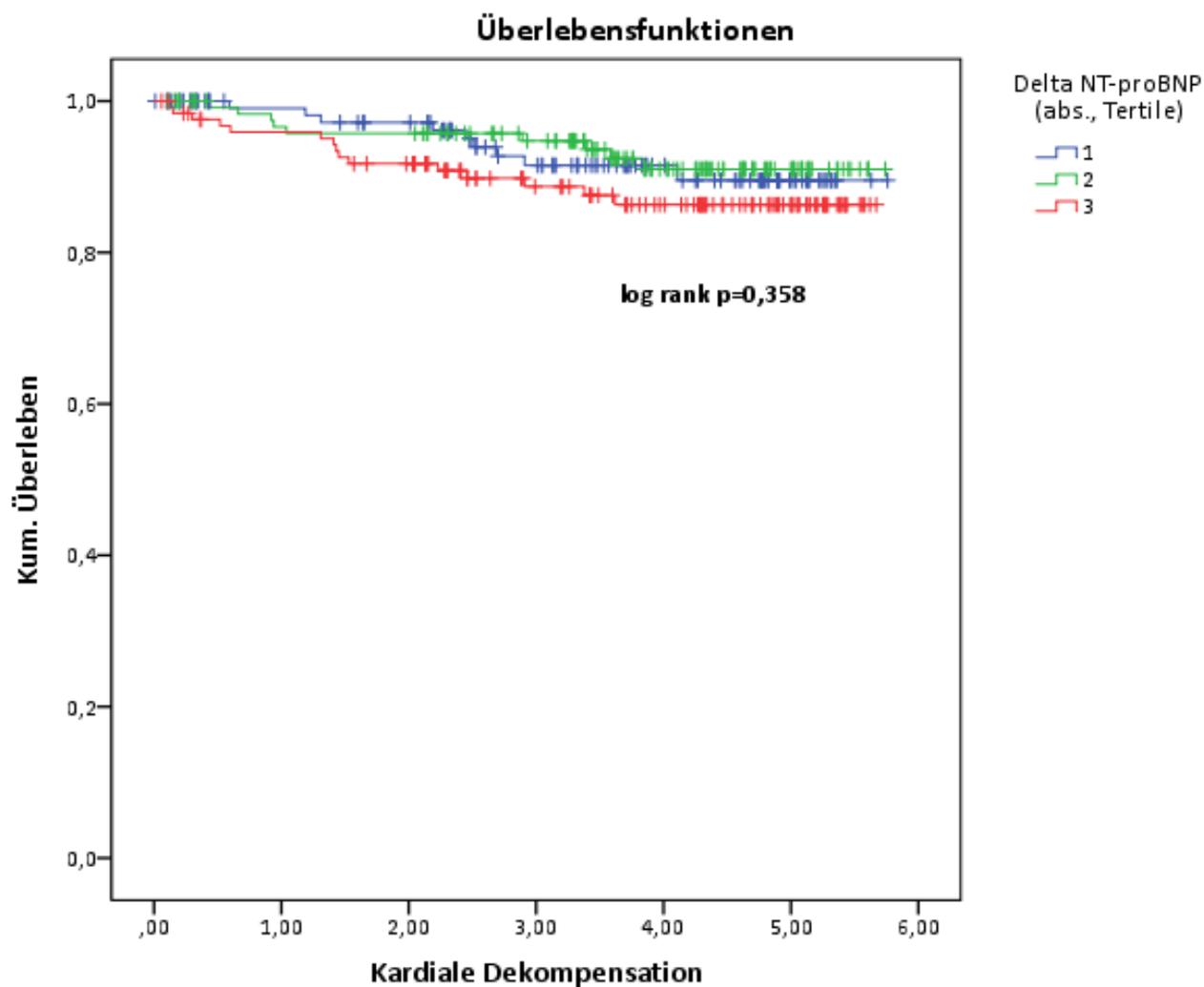


Abbildung 13: Ereignisfreies Überleben für kardiale Dekompensationen in Abhängigkeit von Δ NT-proBNP (prozentual) nach Stratifizierung in Tertile

Tabelle 12: Univariate Cox-Regressions-Analyse und Competing Risk-Analyse für Δ NT-proBNP (prozentual) für den Endpunkt kardiale Dekompensation

HR (2. vs 1. Tertile)	0,87 [95%KI: 0,35-2,19]	p=0,769
SHR (2. vs 1. Tertile)	0,87 [95%KI: 0,35-2,19]	p=0,770
HR (3. vs 1. Tertile)	1,52 [95%KI: 0,66-3,46]	p=0,324
SHR (3. vs 1. Tertile)	1,50 [95%KI: 0,66-3,43]	p=0,330

aufgeführt ist HR: Hazard Ratio nach Cox-Regressionsanalyse; SHR: Subdistributional Hazard Ratio nach Competing Risk-Analyse; 95%KI: 95% Konfidenzintervall

Tabelle 13: Multivariate Cox-Regressions-Analyse und Competing Risk-Analyse für Δ NT-proBNP (prozentual) für den Endpunkt kardiale Dekompensation

HR (2. vs 1. Tertile)	0,37 [95%KI: 0,14-1,03]	p=0,056
SHR (2. vs 1. Tertile)	0,38 [95%KI: 0,14-1,04];	p=0,059
HR (3. vs 1. Tertile)	0,57 [95%KI: 0,23-1,38]	p=0,213
SHR (3. vs 1. Tertile)	0,58 [95%KI: 0,23-1,47];	p=0,250

Korrektur für Alter, eGFR (Kreatinin-basiert nach CKD-EPI-Formel), Hämoglobin und logNT-proBNP jeweils zum Zeitpunkt der zweiten Nachuntersuchung („Follow Up 2“); aufgeführt ist HR: Hazard Ratio nach Cox-Regressionsanalyse; SHR: Subdistributional Hazard Ratio nach Competing Risk-Analyse; 95%KI: 95% Konfidenzintervall

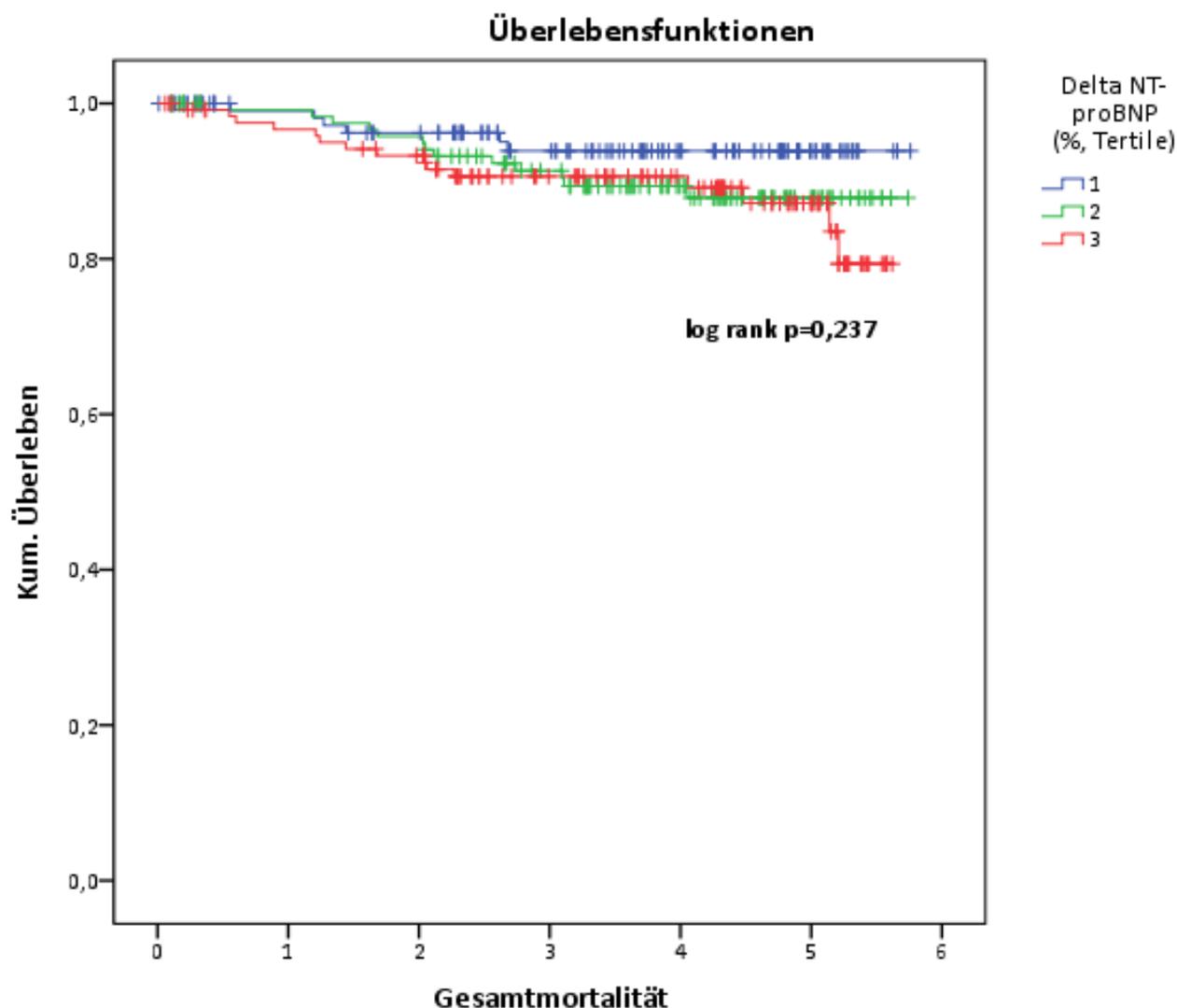


Abbildung 14: Gesamt mortalität in Abhängigkeit von Δ NT-proBNP (prozentual) nach Stratifizierung in Tertile

Tabelle 14: Univariate Cox-Regressions-Analyse für Δ NT-proBNP (prozentual) für den Endpunkt Gesamt mortalität

HR (2. vs 1. Tertile)	1,91 [95%KI: 0,73-5,02]	p=0,191
HR (3. vs 1. Tertile)	2,21 [95%KI: 0,86-5,71]	p=0,100

aufgeführt ist HR: Hazard Ratio; 95%KI: 95% Konfidenzintervall

Tabelle 15: Multivariate Cox-Regressions-Analyse für Δ NT-proBNP (prozentual) für den Endpunkt Gesamt mortalität

HR (2. vs 1. Tertile)	1,06 [95%KI: 0,40-2,84]	p=0,908
HR (3. vs 1. Tertile)	1,24 [95%KI: 0,46-3,32]	p=0,673

Korrektur für Alter, eGFR (Kreatinin-basiert nach CKD-EPI-Formel), Hämoglobin und logNT-proBNP jeweils zum Zeitpunkt der zweiten Nachuntersuchung („Follow Up 2“); aufgeführt ist HR: Hazard Ratio; 95%KI: 95% Konfidenzintervall

3.5 Vergleich der Vorhersagekraft von Δ NT-proBNP gegenüber einem Einzelwert von NT-proBNP

Wie oben gezeigt, konnte ein signifikanter Zusammenhang von Δ NT-proBNP in absoluter Darstellung mit dem Auftreten von kardialen Dekompensationen (siehe Abbildung 8 und Tabelle 6) und der Gesamtsterblichkeit (siehe Abbildung 9 und Tabelle 8) in der univariaten Analyse ermittelt werden. Vergleichend erfolgt eine Gegenüberstellung von Sensitivität und Spezifität des Delta-Wertes und eines Einzelwertes von NT-proBNP für die beiden genannten Endpunkte. Bezüglich des Einzelwertes wurde hierbei der Zeitpunkt der zweiten Nachuntersuchung („Follow Up 2“) gewählt, von dem aus die Beobachtung der klinischen Ereignisse begonnen wurde.

Im Gesamtergebnis zeigte sich eine Unterlegenheit von Δ NT-proBNP (absolut) gegenüber dem Einzelwert von NT-proBNP als Prädiktor für die zwei Ereignisse in Anbetracht von Sensitivität und Spezifität.

Dementsprechend war bei der Vorhersagekraft einer kardialen Dekompensationen eine signifikant kleinere AUC („Area under the curve“) für den Delta-Wert im Vergleich zum Einzelwert zu erkennen (81,5 vs. 65,8, $p=0,015$).

In gleicher Weise verhielt es sich bei Gegenüberstellung der Vorhersagekraft für die Gesamtmortalität, hier wies Δ NT-proBNP (absolut) ebenfalls eine statistisch signifikant kleinere AUC auf (75,6 vs. 62,4, $p=0,018$).

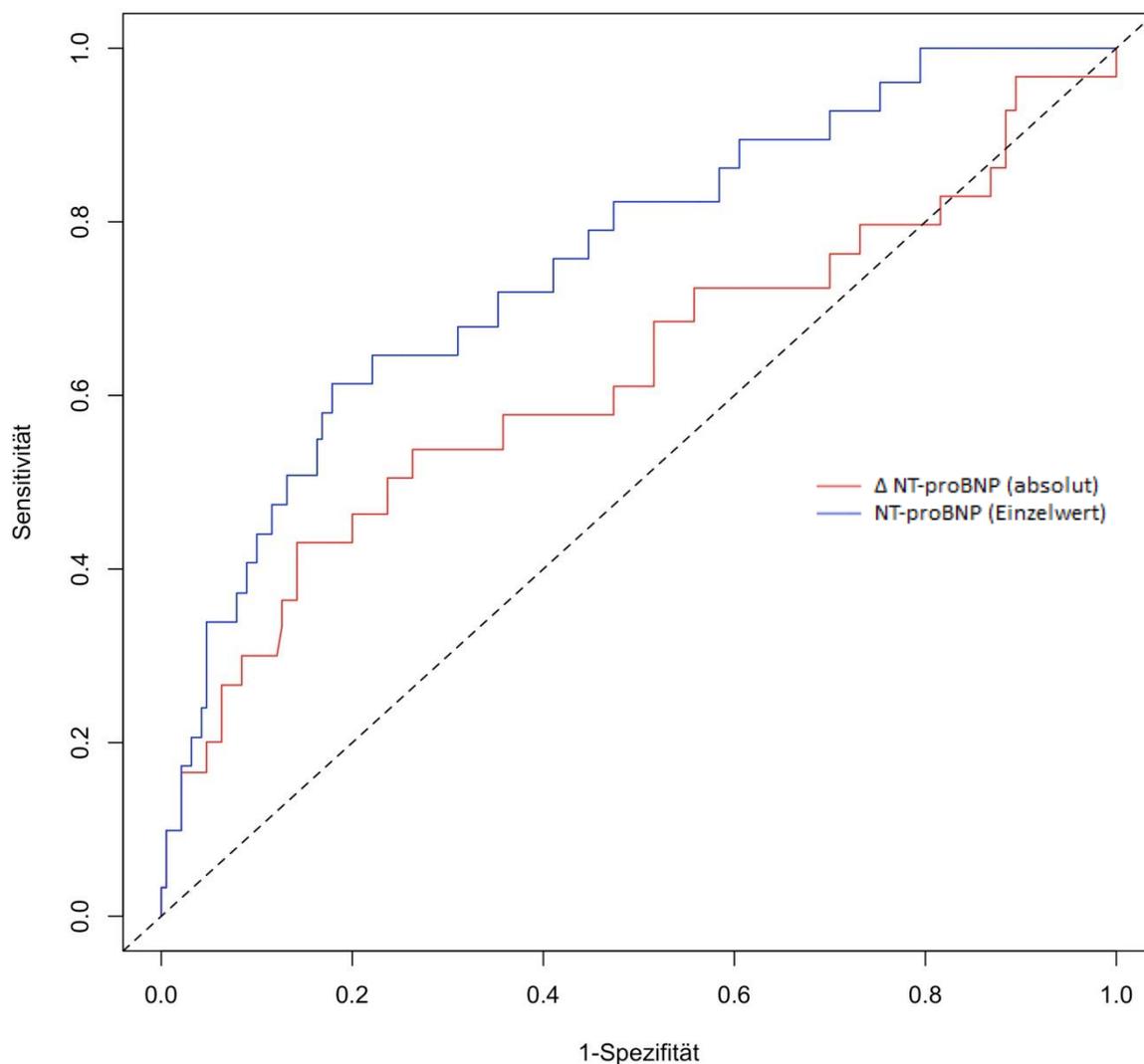


Abbildung 15: ROC-Kurven für Δ NT-proBNP (absolut) und NT-proBNP (Einzelwert) für den Endpunkt kardiale Dekompensation bezogen auf ein medianes Follow-Up von 3,6 Jahren

aufgeführt ist ROC: Receiver-Operator Characteristic

Tabelle 16: Vergleich der AUC für Δ NT-proBNP (absolut) und NT-proBNP (Einzelwert) für den Endpunkt kardiale Dekompensation

Δ NT-proBNP (absolut)	AUC: 65,8
NT-proBNP (Einzelwert)	AUC: 81,5
Signifikanz	p=0,015

aufgeführt ist AUC: Fläche unter der Kurve („Area Under The Curve“)

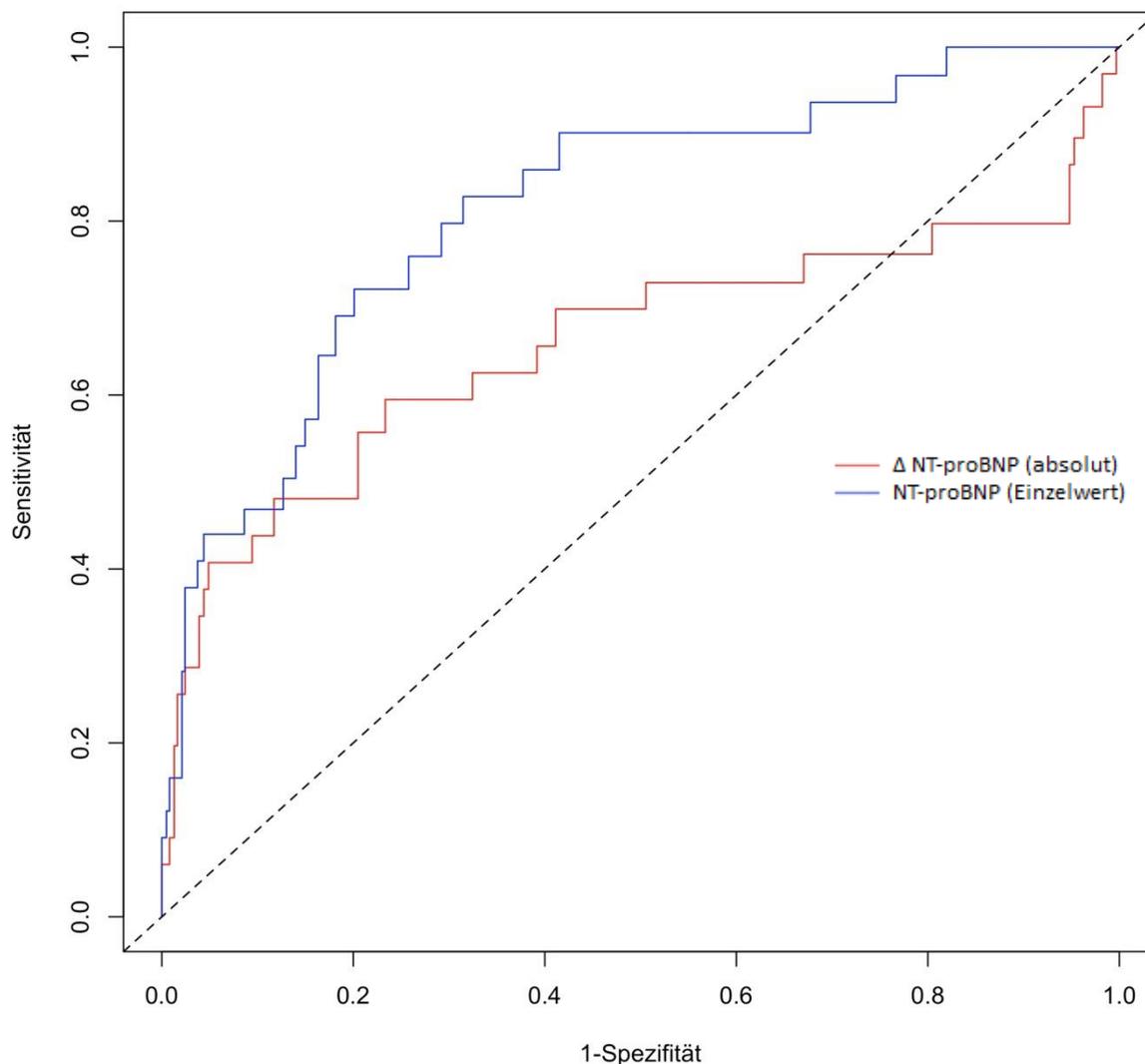


Abbildung 16: ROC-Kurven für Δ NT-proBNP (absolut) und NT-proBNP (Einzelwert) für den Endpunkt Gesamtmortalität bezogen auf ein medianes Follow-Up von 3,8 Jahren

aufgeführt ist ROC: Receiver-Operator Characteristic

Tabelle 17: Vergleich der AUC für Δ NT-proBNP (absolut) und NT-proBNP (Einzelwert) für den Endpunkt Gesamtmortalität

Δ NT-proBNP (absolut)	AUC: 62,4
NT-proBNP (Einzelwert)	AUC: 75,6
Signifikanz	$p=0,018$

aufgeführt ist AUC: Fläche unter der Kurve („Area Under The Curve“)

Diskussion

4.1 Chronische Nierenerkrankung und kardiovaskuläre Erkrankung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind weltweit die Hauptursache für chronische Erkrankungen [84]. Deutschlandweit betrachtet zeigt sich in den letzten Jahrzehnten eine weitestgehend unveränderte Prävalenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, trotz sinkender Sterblichkeit stehen diese weiterhin an erster Stelle der Todesursachenstatistik und sorgen für den größten Anteil an direkten Gesundheitskosten [15].

Das Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung potenziert das Risiko für das Auftreten einer solchen Herz-Kreislauf-Erkrankung um ein Vielfaches, sodass die American Heart Association in einer Stellungnahme aus dem Jahre 2003 erstmals eine reduzierte eGFR oder eine Mikroalbuminurie als eigenständigen kardiovaskulären Risikofaktor definiert hat und diesen in einer Reihe nennt mit bekannten gefäßschädigenden Faktoren wie einer arteriellen Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie [69]. Der grundlegende Zusammenhang zwischen Herz- und Nierenerkrankung ist medizinhistorisch schon in früherer Zeit geknüpft worden und hat sich spätestens seit flächendeckender Versorgung mit Nierenersatzverfahren in der Wissenschaft gefestigt. Im Zuge des ansteigenden Angebots an Dialyseverfahren wuchs die Erkenntnis, dass trotz des Einsatzes einer Nierenersatztherapie und der dadurch entstehenden Möglichkeit, die letalen Konsequenzen einer terminalen Nierenerkrankung behandeln und überleben zu können, weiterhin eine erhöhte Morbidität und Mortalität besteht. Als eine der ersten Arbeiten zeigten Lindner et al im Jahre 1974 in einer Fall-Kontroll-Studie mit 39 Hämodialyse-Patienten eine überproportionale Zunahme von atherosklerotischen Komplikationen als wesentlichen Faktor für ein limitiertes Langzeitüberleben auf [46]. In großen epidemiologischen Studien konnten diese Ergebnisse untermauert und auch auf nicht-dialysepflichtige, chronisch nierenerkrankte Individuen übertragen werden [19,30]. In großen Untersuchungen sowohl in der Normalbevölkerung, als auch in Hochrisiko-Kollektiven zeigte sich ein konsistenter Zusammenhang zwischen eingeschränkter Nierenfunktion und kardiovaskulären Ereignissen [19].

Auch bei den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Probanden mit einer prävalenten chronischen Nierenerkrankung, widergespiegelt durch eine durchschnittlichen eGFR von 47 ml/min/1,73m² in der Gesamtkohorte, zeichnet sich analog zu den o.g. Erkenntnissen eine

erhöhte Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen ab. Somit handelt es sich um ein kardiovaskuläres Risikokollektiv.

Verschiedene Untersuchungen legen eine bei sich verschlechternder Nierenfunktion unterschiedliche Manifestation der Form kardiovaskulärer Ereignisse nahe, so scheint es eine Häufung von kardialen Dekompensationen im Vergleich zu atherosklerotischen Ereignissen (Myokardinfarkt, Schlaganfall) zu geben [75]. Grundsätzlich ist bei fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung der plötzliche Herztod das häufigste kardiovaskuläre Ereignis, während Nierengesunden mit einem kardiovaskulären Risikoprofil mehrheitlich an Myokardinfarkten versterben [10].

4.2.1 Erstmalige Untersuchung von Δ BNP

Wie bereits einleitend erwähnt, zielt die Behandlung von chronisch nierenerkrankten Patienten einerseits darauf, eine Progression bis zu einer terminalen Nierenerkrankung zu verhindern. Zum anderen steht die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen im Fokus, sodass dem Erkennen und der Quantifizierung des entsprechenden Risikos sowohl in der Forschung, als auch im klinischen Alltag eine besondere Bedeutung zukommt.

Die Bestimmung der B-natriuretischen Peptide ist in ihrer diagnostischen und prognostischen Aussagekraft zur Differentialdiagnostik kardialer Erkrankungen unbestritten. Grundsätzlich kann die gleiche Konzentration dieses Laborparameters in Abhängigkeit der vorangehenden Dynamik jedoch eine fundamental differierende prognostische Bedeutung haben [41, 53], sodass eine zusätzliche Betrachtung der B-natriuretischen Peptide in ihrer zeitlichen Achse in zahlreichen Arbeiten untersucht wurde – zunächst anhand von Δ BNP.

Der Grundstein hierzu wurde 2003 von Anand et al [4] gelegt, hierbei wurde sich in einer Datenanalyse des Valsartan Heart Failure Trials (Val-HeFT) die Erhebung von BNP-Werten über einen Zeitraum von insgesamt zwei Jahren zunutze gemacht. In der randomisiert-kontrollierten Val-HeFT-Studie wurden ursprünglich über 5.000 Patienten mit einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz (u.a. EF < 40%) eingeschlossen und die Wirksamkeit von Valsartan gegenüber einem Placebo nachgewiesen [9]. In einer Post-hoc-Analyse der Val-HeFT-Studie wurde in dem Kollektiv von chronisch Herzinsuffizienten neben BNP auch Norepinephrin in seiner Veränderung über Zeit bestimmt und jeweils die Aussagekraft in Bezug auf die Mortalität und Morbidität (Erstereignis von: Tod, überlebter plötzlicher Herztod, dekompensierte Herzinsuffizienz, Therapie mit Inotropika/Vasodilatoren mehr als

vier Stunden) und somit die Eignung als Marker für das spätere Outcome untersucht. Dabei wurde eine Veränderung unabhängig von der Genese, entweder als spontan oder durch den Einfluss von Medikamenten, angenommen [4].

Analog zu den sich anschließenden Untersuchungen der folgenden Jahre unterschieden Anand et al. in der Darstellung des Labormarkers in seinem zeitlichen Verlauf zwischen der absoluten Veränderung und der relativen Veränderung (in Prozent) [4]. Hieran orientierend erfolgte auch in der vorliegenden Arbeit die Analyse dieser beiden Darstellungsweisen.

4.2.2 Δ BNP in absoluter Darstellung

Bei Betrachtung der absoluten Veränderung von BNP bot sich die grundlegende Erkenntnis, dass hierbei kein linearer Zusammenhang zwischen den Quartilen und dem späteren Risiko für Mortalität und Morbidität geknüpft werden konnte [4]. Vielmehr lag das größte Risiko bei den Patienten, die jeweils in die erste und vierte Quartile mit der größten positiven oder negativen absoluten Veränderung – oder anders formuliert – in die Quartile mit dem höchsten Anstieg oder Abfall von BNP entfallen sind [4]. Im Umkehrschluss zeigten die dazwischenliegenden zweiten und dritten Quartile mit einem stabilen Verlauf bzw. nur geringergradigen Veränderungen ein weniger hohes Risiko an [4]. Die jeweiligen Zusammenhänge waren über eine Zeitspanne von sowohl vier Monaten, als auch zwölf Monaten nachweisbar [4].

4.2.3 Δ BNP in prozentualer Darstellung

In der relativen bzw. prozentualen Darstellung der BNP-Veränderung über Zeit war mit zunehmendem Anstieg innerhalb der Quartile ein linear ansteigendes Risiko für Mortalität und Morbidität gegenüber der ersten Quartile als Referenzgruppe zu sehen [4]. So zeigten die Quartile mit dem größten prozentualen Anstieg das größte Risiko für Mortalität und Morbidität, die Quartile mit einem Rückgang von BNP verzeichneten das geringste Risiko [4].

4.2.4 Δ BNP in kategorialer Darstellung

Eine weitere Betrachtungsweise der B-natriuretischen Peptide in ihrem zeitlichen Verlauf wurde 2006 von Latini et al [41] etabliert. In dieser Untersuchung wurden ebenfalls die Daten aus dem o.g. Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) zugrundegelegt. Anhand des Medianwertes von BNP zum Zeitpunkt der Einschlussuntersuchung („Baseline-Median“) als

Grenzwert erfolgte eine dichotome Aufteilung der Patienten in „hoch“ und „tief“, in gleicher Weise erfolgte eine erneute Einstufung zu einem zweiten Zeitpunkt (vier oder zwölf Monate). Je nach Verlauf konnten die Probanden in eine von insgesamt vier Kategorien eingeordnet werden: „hoch-hoch“, hoch-tief“, „tief-tief“ oder „tief-hoch“.

Im Hinblick auf Mortalität und Morbidität zeigten die Kategorien mit einem Anstieg von BNP („tief-hoch“) und mit einem stabilen Verlauf oberhalb des Grenzwertes („hoch-hoch“) ein signifikant höheres Risiko gegenüber der Referenzgruppe („tief-tief“).

4.2.5 Übertragung der Erkenntnisse von Δ BNP auf Δ NT-proBNP

Wie bereits einleitend erwähnt, setzte sich NT-proBNP aufgrund von prä- und intraanalytischen Vorteilen gegenüber BNP als bevorzugter Testmarker durch [63,82]. War in den bisherigen o.g. Studien zunächst der zeitliche Verlauf von BNP Gegenstand der Untersuchung, wurde seit 2007 dann NT-proBNP berücksichtigt, zunächst in zwei kleineren Arbeiten mit je 190 und 133 Patienten mit einer fortgeschrittenen bzw. terminalen Herzinsuffizienz [21,60].

Im Jahre 2008 konnten Masson et al [53] mit ihrer Untersuchung an die bisherigen Erkenntnisse anknüpfen, indem sie eine Analyse anhand einer nachträglichen Bestimmung von NT-proBNP unter der erneuten Verwendung der Daten aus der Val-HeFT-Studie durchführten. Die Autoren haben hierbei jedoch nur die Probanden aus dem Placebo-Arm miteinbezogen um einen möglichen Einfluss durch eine aktive Behandlung mit dem Verum Valsartan zu umgehen. Im Kern konnten hierbei die o.g. Zusammenhänge sowohl bei Darstellung als absolute, prozentuale als auch kategoriale Veränderung bestätigt werden, sodass eine Übertragung der Erkenntnisse über BNP auf NT-proBNP möglich war.

Zur Differenzierung der prognostischen Genauigkeit wurde von Masson et al [53] ergänzend ein Vergleich des Delta-Wertes mit einer punktuellen Messung von NT-proBNP (Einschlussuntersuchung und nach vier Monaten) vorgenommen. Als statistisches Verfahren wurden hierzu eine (zeitvariable- bzw. abhängige univariate) ROC-Kurven erstellt und anhand der AUC („Area under the Curve“) verglichen. Als Resultat ließ sich hierbei ablesen, dass eine Einzelwertbestimmung ein akkuraterer Prädiktor für die Zwei-Jahres-Mortalität ist gegenüber der Darstellung des Parameters in seiner zeitlichen Veränderung.

4.2.6 weitere Studien zu Δ BNP / Δ NT-proBNP

Die bisher gezeigten grundlegenden Zusammenhänge der zeitlichen Veränderung der B-natriuretischen Peptide basierten auf Daten aus der Val-HeFT-Studie. Darüber hinaus gab es zahlreiche weitere Arbeiten aus anderen Kohorten, die sich mit dieser Thematik befassten (siehe Tabelle 18).

Im Jahre 2005 zeigten Yan et al [85] bei Probanden der RESOLVD-Studie mit einer mittels Candesartan und/oder Enalapril medikamentös behandelten Herzinsuffizienz, dass Δ BNP in absoluter Darstellung ein unabhängiger Prädiktor für echokardiographische Veränderungen ist. Demnach war ein steigendes BNP in multivariablen Analysen mit einer Verschlechterung der Ejektionsfraktion (EF) verbunden, sowie mit einem ansteigenden enddiastolischen Volumen (EDV) und endsystolischem Volumen (ESV). Somit war mit Zunahme von Δ BNP eine funktionelle Verschlechterung der systolischen Auswurfleistung und eine linksventrikuläre Dilatation zu sehen.

Eine Metaanalyse von Savarese et al [70] von 2014 erfasste den zeitlichen Verlauf von BNP und NT-proBNP bei knapp 13.000 Probanden mit einer reduzierten Ejektionsfraktion (<45%) unter randomisiert-kontrollierter Behandlung der Herzinsuffizienz; unter anderem wurden hierbei die Daten aus den bereits erwähnten Val-HeFT- und der RESOLVD-Studien miteinbezogen. Zentrale Fragestellung der Untersuchung war der Einfluss auf die Notwendigkeit einer stationären Krankenhausbehandlung aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz. Nach Ausschluss einer Studie aus der Analyse aufgrund einer signifikanten Heterogenität durch nicht-pharmakologische Therapie, korrelierte eine prozentuale Veränderung sowohl von BNP, als auch NT-proBNP separat voneinander betrachtet und linear mit einer späteren Krankenhausaufnahme.

Mit einer Analyse von Δ NT-proBNP des Datensatzes der I-Preserve-Studie berücksichtigten Jhund et al [33] im Jahre 2015, analog zu den bisher erwähnten Studien, in erster Linie Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz als Einschlusskriterium. Jedoch lag hierbei eine Entität mit einer erhaltenen systolischen Funktion (Ejektionsfraktion \geq 45%), eine sogenannte HF-PEF ("Heart failure with preserved ejection fraction"), vor. Bei der prozentualen und kategorialen Veränderung von NT-proBNP war bei Patienten mit einer HF-PEF das Assoziationsmuster vergleichbar mit den bisher genannten Untersuchungen bei Patienten mit einer reduzierten systolischen Auswurfleistung in Anbetracht einer späteren

kardialen Dekompensation oder des Eintretens eines kardiovaskulären Ereignisses mit letalen Konsequenzen.

Eine der bis dato aktuellsten Veröffentlichungen aus dem Jahre 2016 von Zile et al [86] basiert auf Daten aus der PARADIGM-HF („Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure“)-Studie. In dieser Kohorte wurde der Effekt eines Nephilysin-Inhibitors unter randomisiert-kontrollierten Bedingungen untersucht, unter anderem erfolgte hierbei eine Darstellung der prozentualen Veränderung von NT-proBNP in 10%-Schritten. Mit zunehmender Reduktion von NT-proBNP sank auch das Risiko für kardiovaskulären Tod oder eine kardiale Dekompensation. Dieser Effekt war unabhängig von dem jeweiligen Behandlungsarm.

Tabelle 18: Übersicht der Studien zu Δ BNP / Δ NT-proBNP			
Autor (Jahr) Studiengröße Biomarker	Studie, Einschlusskriterien	Intervention Endpunkte	Kernergebnisse (Zeitspanne des Delta-Wertes)
Annand et al (2003) [4] n=4.248 BNP	Val-HeFT-Studie, stabile Herzinsuffizienz (LVEF <40%, LVIDd/ BSA ≥ 2.9 cm/m ²)	Valsartan vs. Placebo Gesamtmortalität, Morbidität (Erstereignis von Tod, überlebter plötzlicher Herztod, dekompensierte Herzinsuffizienz, Therapie mit Inotropika/ Vasodilatoren mehr als vier Stunden)	für beide Endpunkte: 1. linearer Anstieg mit %-Quartile 2. höchstes Risiko in abs.-Quartile mit größter positiver oder negativer Veränderung (vier und zwölf Monate)
Yan et al (2005) [85] n=768 BNP	RESOLVD-Studie, Systolische Dysfunktion und Einnahme von RAAS- Blocker	Candesartan vs. Enalapril vs. beides Veränderungen von Ejektionsfraktion, kardiale Volumina	Abs. Anstieg BNP: Abnahme EF, ventrikuläre Dilatation mit Zunahme von EDV (end-diastolic volume)/ESV (end- systolic volume) (vier und zehn Monate)
Latini et al (2006) [41] n=3.740 BNP	Val-HeFT-Studie (s.o.)	(s.o.)	Einteilung in vier Kategorien nach Verlauf (hoch/hoch, hoch/tief, tief/tief, tief/hoch) mit Baseline- Median als Grenze; höchstes Risiko für beide Endpunkte in Kategorie hoch/hoch, tief/hoch; hoch/tief nur dezent erhöhtes Risiko für Morbidität nach vier Monaten (zwölf Monate nicht signifikant)
Miller et al (2007) [60] n=190 NT-proBNP	Herzinsuffizienz NYHA III bis IV	Tod/Herztransplantation, Hospitalisierung bei dekompensierter Herzinsuffizienz	erhöhtes Risiko bei erstmaligem Anstieg aus Normbereichen, ausgehend von erhöhten Werten keine Modulation des Risikos bei stabilem Verlauf oder Abfall (Drei-Monats-Intervalle)

Autor (Jahr) Studiengröße Biomarker	Studie, Einschlusskriterium	Intervention Endpunkte	Kernergebnisse
Gardner et al (2007) [21] n=133 NT-proBNP	fortgeschrittene Herzinsuffizienz mit Listung zur Transplantation	Gesamtmortalität	absolute Veränderung ist ein unabhängiger Faktor für Gesamtmortalität (median vier Monate)
Masson et al (2008) [53] n=1.742 NT-proBNP	Val-HeFT-Studie (s.o.)	(s.o.)	für beide Endpunkte: 1. linearer Anstieg mit %-Quartile 2. höchstes Risiko in abs.-Quartile mit größter positiver oder negativer Veränderung 3. höchstes Risiko in Kategorie hoch/hoch und tief/hoch (vier Monate)
Savarese et al (2014) [70] n=12.891 BNP/NT-proBNP	Metaanalyse; Kriterien: EF <45%, randomisiert- kontrollierte Behandlung der Herzinsuffizienz	Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz	linearer Anstieg mit %-Quartile des Risikos für Hospitalisierung und Verschlechterung einer Herzinsuffizienz
Jhund et al (2015) [33] n=2.612 NT-proBNP	I-Preserve-Studie, Herzinsuffiz. mit erhaltener Pumpfunktion (HF-PEF, EF ≥ 45%), Alter ≥ 60 Jahre, NYHA II bis IV	Irbesartan vs. Placebo kardiovaskulärer Tod (Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris Arrhythmie, Schlaganfall, dekomp. Herzinsuffizienz), dekomp. Herzinsuffizienz	für beide Endpunkte: 1. linearer Anstieg mit %-Quartile 2. höchstes Risiko in Kategorie hoch/hoch und tief/hoch (sechs und 14 Monate)
Greene et al (2015) [25] n=1.351 NT-proBNP	ASTRONAUT-Studie, EF ≤ 40%	Aliskiren vs. Placebo Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität	Kurzfristige (über einen Monat) Verdopplung des Ausgangswertes: erhöhte kardiovaskuläre Mortalität, aber nicht Gesamtmortalität (ein Monat)

Autor (Jahr) Studiengröße Biomarker	Studie, Einschlusskriterium	Intervention Endpunkte	Kernergebnisse
Zile et al (2016) n=1.942 [86] NT-proBNP	PARADIGM-HF-Studie, LVEF ≤ 35%, NYHA II bis IV	Enalapril vs. Sacubitril/Valsartan Kardiovaskulärer Tod, Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz	beide Endpunkte: 1. höchstes Risiko in Kategorie hoch/hoch, intermediär in tief/hoch 2. lineare Risikoreduktion mit schrittweiser prozentualer Abnahme (ein Monat)

aufgeführt ist NT-proBNP: N-terminales pro-B-natriuretisches Peptid („amino(N)-terminal prohormone of brain natriuretic peptide“); BNP: B-natriuretisches Peptid („brain natriuretic peptide“); LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion („left ventricular ejection fraction“); LVIDd/BSA: Enddiastolischer linksventrikulärer Innendurchmesser adjustiert für Körperoberfläche („LV internal diameter in diastole adjusted for body surface area“); HF-PEF: Diastolische Herzinsuffizienz („Heart Failure with preserved ejection fraction“); NYHA: Klassifikation zur klinischen Einteilung der Herzinsuffizienz („New York Heart Association“), Stadium I: Keine Einschränkung der Belastbarkeit bei diagnostizierter Herzkrankheit, Stadium II: Auftreten von Symptomen (Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris) bei stärkerer Belastung, Stadium III Auftreten von Symptomen bereits bei leichter Belastung, Stadium IV: dauerhafte Symptomatik auch in Ruhe

4.3.1 BNP / NT-proBNP bei chronischer Nierenerkrankung

Nachdem die erstmalig im Gehirn entdeckten B-natriuretischen Peptide zu Beginn der 1990er Jahre auch im menschlichen Herz nachgewiesen wurden, gewannen diese in der folgenden Zeit erheblich an diagnostischer und prognostischer Bedeutung [27]. Die Affektion der Serumkonzentration der B-natriuretischen Peptide unter den Umständen einer sich verschlechternden Nierenleistung wurde hierbei deutlich [27,37,57]; auch in der vorliegenden Analyse war in Abhängigkeit des Stadiums der chronischen Nierenerkrankung und einer entsprechenden Abnahme der glomerulären Filtrationsrate ein Anstieg der Konzentration von NT-proBNP zu sehen (siehe Abbildung 4).

Die für den Anstieg verantwortlichen pathophysiologischen Prozesse sind nicht abschließend geklärt und konnten im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter beleuchtet werden, grundsätzlich existieren diesbezüglich zwei differierende Erklärungsmodelle: Zum einen lässt sich dieser Effekt durch eine Akkumulation aufgrund einer verminderten Fähigkeit zur Ausscheidung über die Niere werten, zum anderen ist dieser ein möglicher Ausdruck einer tatsächlich vorliegenden kardialen Erkrankung [27,37].

Zunächst ist man angesichts höherer Serumwerte bei vorliegender Nierenfunktionsstörung davon ausgegangen, dass dies mit einer verminderten renalen Elimination und einer konsekutiven passiven Akkumulation erklärt ist [27,37,57]. Aus diesem Grund wurde eine zunehmende Einschränkung der diagnostischen Aussagekraft mit zunehmendem Grad der Nierenfunktionsverschlechterung in Verbindung gebracht [37]. Gegenüber einheitlichen Grenzbereichen für die natriuretischen Peptide bei Nierengesunden, variierten entsprechende Werte bei vorliegender Nierenfunktionsstörung je nach Studie bei insgesamt heterogenen Ergebnissen [28,51]. Neben einer Anpassung der Grenzbereiche wurde versucht, einen Algorithmus zur Korrektur von NT-proBNP nach Nierenfunktion zu entwickeln [47].

Gegenüber einem BNP-Anstieg als reine Akkumulation ist man in späteren Erhebungen einer anderen Interpretationsmöglichkeit gefolgt: Hiernach wird ein Anstieg der natriuretischen Peptide auch bei chronisch nierenkranken Patienten als Korrelat einer tatsächlich vorliegenden kardialen Funktionsstörung gewertet und eine entsprechende diagnostische und prognostische Bedeutung zugemessen [37].

Entsprechende Hinweise konnten anhand von Daten der PRIDE-Studie gezeigt werden, in diese Untersuchung wurden primär Patienten eingeschlossen, die sich mit akuter Dyspnoe an einer Notaufnahme vorstellten, und hierbei der Nutzen von NT-proBNP zur Diagnose einer kardialen Dekompensation überprüft [30]. In einer Subanalyse von Anwaruddin et al [5] aus dem Jahre 2006 wurde eine dichotome Aufteilung der Kohorte in Abhängigkeit von der eGFR (≥ 60 ml/min/1,73m² vs. <60 ml/min/1,73m²) vorgenommen, grundsätzlich sah das Studienprotokoll einen Ausschluss von Patienten mit einem Serumkreatinin größer als 2,5 mg/dl vor [30]. In beiden Gruppen konnte unter der Maßgabe eines höheren Grenzwertes eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität (85% und 88% vs. 89% und 72%) erreicht werden. Die Autoren resümierten, dass NT-proBNP unter der Voraussetzung eines angepassten Grenzbereiches auch bei eingeschränkter Nierenfunktion ein verlässliches Werkzeug zur Diagnose und Prognose einer Herzinsuffizienz darstellt [5].

In einer weiteren Studie aus dem Jahre 2006 konnten van Kimmenade et al [37] zeigen, dass NT-proBNP auch bei eingeschränkter Nierenfunktion seine Aussagekraft in Bezug auf Mortalität (60 Tage) bei Patienten mit akuter Dyspnoe beibehält.

2016 konnten zudem Untersteller et al [77] – anhand von Daten der CARE FOR HOME-Studie als gemeinsame Grundlage mit der hier vorliegenden Analyse – bestätigen, dass NT-proBNP einen unabhängiger Marker für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung darstellt.

Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko durch eine chronische Nierenerkrankung konnte umfassend aufgezeigt werden. In umgekehrter Weise besteht durch eine kardiale Erkrankung ein erhöhtes Risiko, eine Nierenfunktionsverschlechterung zu erleiden [56]. In diesem Zusammenhang haben Pfister et al [65] im Jahre 2011 die Rolle von NT-proBNP untersucht und konnten zeigen, dass das natriuretische Peptid bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz ein starker und unabhängiger Prädiktor für eine Verschlechterung der Nierenfunktion (Anstieg des Serumkreatinins $\geq 0,3$ mg/dl) war. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommt eine ähnliche Untersuchung aus dem Jahre 2015 [14]; hier konnte bei Patienten, die aufgrund einer kardialen Dekompensation an einer Notaufnahme vorstellig waren, NT-proBNP als Prädiktor für eine begleitende renale Dysfunktion gezeigt werden – allein und noch akkurater in Kombination mit dem Urin-Biomarker NGAL (Neutrophilengelatinase-assoziiertes Lipocalin).

Grundsätzlich lässt sich eine Einschränkung der renalen Funktion zum einen als Indikator für generalisierte atherosklerotische Prozesse werten, zum anderen als Auslöser und Katalysator für kardiovaskuläre Morbidität. Aufgrund der wechselseitigen Interaktion von Herz- und Nierenerkrankung hat sich der Begriff des kardioresenalen Syndroms entwickelt, wobei das pathophysiologische Zusammenspiel nicht sicher verstanden ist [37,67]. Je nach Genese – kardial oder renal / akut oder chronisch – werden hierbei fünf Klassen unterschieden [67].

Vor dem Hintergrund dieses Wissens werden die natriuretischen Peptide als gemeinsamer Marker des kardioresenalen Systems gewertet [37].

4.3.2 Mögliche Vorteile von Δ NT-proBNP

Durch die Berechnung in seinem zeitlichen Verlauf ist NT-proBNP nicht nur als Indikator für das Vorliegen und Ausmaß einer kardialen Erkrankung verwertbar, sondern erhält hierdurch auch eine zusätzliche Informationsebene als qualitativer und quantitativer Marker der Krankheitsstabilität.

Wie in mehreren Arbeiten dargelegt kann somit dieselbe Konzentration des natriuretischen Peptides in Abhängigkeit des vorangehenden Verlaufs und der entsprechenden Darstellung als Stabilitätsmarker eine unterschiedliche prognostische Bedeutung haben [41,53].

Grundsätzlich besteht bereits bei einer einzelnen Bestimmung von NT-proBNP eine biologische und analytische Variabilität. Dieser Unsicherheitsfaktor wird durch das Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion zusätzlich vergrößert. Nimmt man diesen unbekanntem Unsicherheitsfaktor als proportionale und intraindividuell konstante Variable an, so wäre durch die Darstellung von NT-proBNP als prozentuale Veränderung eine rechnerische Elimination dieses Faktors möglich. Durch diese Berechnung ist insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion eine Entkopplung von einer natürlichen Schwankungsbreite denkbar.

4.3.3 Vergleich: Patientenkohorten

Betrachtet man zunächst die den bisherigen Studien zugrundeliegenden Patientenkohorten, so handelte es sich im Wesentlichen um Patienten mit einer diagnostizierten chronischen Herzinsuffizienz und einer zu untersuchenden pharmakologischen Therapie dieser Erkrankung. Dementsprechend untersuchten die oben aufgeführten Studien (Val-HeFT,

RESOLVD, I-Preserve, ASTRONAUT, PARADIGM-HF) in randomisiert-kontrollierter Form eine medikamentöse Behandlung gegenüber einem Placebo [4,25,33,41,53,86].

Als zentrales Einschlusskriterium diente in allen genannten Studien ein definierter Grenzwert der echokardiographisch ermittelten linksventrikulären Ejektionsfraktion. In zwei der genannten Arbeiten waren das klinische Stadium der Herzinsuffizienz gemäß der Definition der New York Heart Association (NYHA) zur Quantifizierung der Dyspnoe bzw. der Status der aktiven Leistung zur Herztransplantation das alleinige Einschlusskriterium [21,60].

Demgegenüber diente in der vorliegenden Analyse innerhalb der CARE FOR HOME-Studie die Diagnose einer chronischen Nierenerkrankung und das entsprechende Stadium der glomerulären Filtrationsrate als Einschlusskriterium, die kardiale Funktion fand hierbei keine Berücksichtigung.

In der vorliegenden Analyse wurde zur Berechnung des Delta-Wertes ein Zeitraum von zwei Jahren gewählt. Im Vergleich hierzu variierte die zeitliche Spanne in den aufgeführten Studien und lag mit bis zu 14 Monaten darunter.

4.3.4 Vergleich: Δ NT-proBNP in prozentualer Darstellung

Wie bereits oben diskutiert, konnte anhand der bisherigen Studiendaten gezeigt werden, dass mit Zunahme der prozentualen Veränderung von NT-proBNP das spätere kardiovaskuläre Risiko eines Patienten einem konsistenten linearen Anstieg folgt [33,53,70]. In der vorliegenden Analyse war nach Aufteilung der Probanden in Tertile anhand von Δ NT-proBNP (prozentual) in Analogie zu den bisherigen Studienerkenntnissen ein linearer Trend angedeutet in Form einer Zunahme der Zahl der klinischen Ereignisse von der ersten bis zur dritten Tertile. In der Analyse des ereignisfreien Überlebens konnte hierbei jedoch kein Signifikanzniveau, weder bei atherosklerotischen Ereignissen, kardialen Dekompensationen noch Gesamtmortalität, erreicht werden, ebenso nicht nach Adjustierung für verschiedene Patientencharakteristika. Die Ergebnisse von Cox- Regressions- und Competing Risk-Analyse wiesen keinen relevanten Unterschied auf.

Somit konnte in der vorliegenden Arbeit kein sicherer Zusammenhang zwischen dem Verlaufsmarker Δ NT-proBNP (prozentual) und dem kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung geknüpft werden.

Einschränkend muss hier angeführt werden, dass bei dieser Teilanalyse die Annahme eines

proportionalen Risikos zwischen den drei Tertilen als Voraussetzung zur Durchführung einer Cox-Regressions- bzw. Competings-Risk-Analyse nicht sicher gegeben war, da bereits im Bereich der Kaplan-Meier-Kurven Überkreuzungen erkennbar waren [87].

4.3.5 Vergleich: Δ NT-proBNP in absoluter Darstellung

In der Darstellungsweise von Δ NT-proBNP in der absoluten Veränderung zeigte sich in den bisherigen Studien das größte Risiko bei den Patienten mit dem größten Anstieg oder Abfall von NT-proBNP. Im Einklang hiermit zeigte sich in der vorliegenden Analyse eine V-förmige Verteilung der klinischen Ereignisse innerhalb der Tertile und somit die wenigsten Fällen in der zweiten Tertile mit einem als stabil anzunehmenden NT-proBNP-Verlauf. Eine Häufung der Ereignisse war demgegenüber bei den Patienten in der ersten und dritten Tertile mit jeweils größeren dynamischen Veränderungen zu sehen.

In der weiteren Analyse für das Überleben zeigte sich eine signifikante Vorhersagekraft von Δ NT-proBNP (absolut) für das Auftreten einer späteren kardialen Dekompensation, sowie für die Gesamtmortalität. Nach Adjustierung für verschiedene Patientenmerkmale war kein signifikanter Zusammenhang mehr nachweisbar. Die Ergebnisse von Cox-Regressions- und Competing Risk-Analyse wiesen keinen relevanten Unterschied auf.

Somit konnte in der vorliegenden Analyse keine Übertragbarkeit der bisher bei chronisch herzinsuffizienten Patienten gewonnenen Erkenntnisse bezüglich Δ NT-proBNP (absolut) auf ein Kollektiv von Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung gezeigt werden.

Das abweichende Verteilungsmuster des Risikos im Vergleich zur Darstellungsweise als prozentuale Veränderung ist bereits in den Erstarbeiten zu diesem Thema gezeigt worden und legt folgende Erklärung nahe:

Bei Betrachtung der absoluten Veränderungen weisen diejenigen Patienten mit einer vorliegenden großen absoluten Differenz einen hohen Einzelwert des natriuretischen Peptides zu einem der zwei Zeitpunkte auf. Durch das Vorliegen dieses hohen Einzelwertes wird eine höhere kardiale Morbidität reflektiert [4, 53]. Durch einen niedrigeren NT-proBNP-Wert zum anderen Zeitpunkt, welcher aufgrund der bekannten intraindividuellen Variation von natriuretischen Peptiden nicht selten auftritt, entsteht dann hieraus ein hoher absoluter Delta-Wert. Als möglicherweise verstärkenden Effekt lässt sich ein statistisches Phänomen anführen, die sogenannte Regression zur Mitte („Regression To The Mean“). Dieses zeichnet

sich dadurch aus, dass ein besonders hoher bzw. extremer Messwert unter dem Einfluss des Zufalls von einem näher am Durchschnitt liegenden Wert gefolgt wird [61]. Dieser Effekt könnte zusätzlich dazu beitragen, dass sich ein hoher Delta-Wert berechnet, die eigentliche statistische Bedeutung jedoch auf dem erhöhten Einzelwert von NT-proBNP beruht.

Dass ein relevanter Einfluss durch einen solchen Effekt in der vorliegenden Analyse tatsächlich besteht, lässt sich vermuten, da ein signifikanter Zusammenhang zwischen Δ NT-proBNP (absolut) und den vordefinierten Endpunkten nach Adjustierung u.a. für NT-proBNP verschwand.

4.3.6 Vergleich: Vorhersagekraft von Δ NT-proBNP gegenüber einem Einzelwert von NT-proBNP

Ein Vergleich von Sensitivität und Spezifität wurde in vergleichbarer Form in der oben genannten Arbeit von Masson et al [53] durchgeführt, hierbei zeigte sich eine Unterlegenheit des Delta-Wertes gegenüber einem einzelnen Wert von NT-proBNP zur Prädiktion der Zwei-Jahres-Mortalität. In Übereinstimmung hiermit wurde in der vorliegenden Analyse eine schlechtere Vorhersagekraft von Δ NT-proBNP (absolut) gegenüber dem Einzelwert in Bezug auf eine spätere kardiale Dekompensation oder die Gesamtmortalität sichtbar.

In der Untersuchung von Gardner et al [21] wurde kein wesentlicher Unterschied zwischen Delta- und Einzelwert im Hinblick auf die Gesamtmortalität herausgestellt.

4.4 Limitationen

Mit Blick auf die Probandenanzahl dieser Analyse lässt sich die grundsätzliche Problematik von nephrologischen Studien erahnen, dass trotz zunehmender Inzidenz und Bedeutung insbesondere der chronischen Nierenerkrankung deutlich weniger Studien im Vergleich zu anderen internistischen Erkrankungsbildern existieren [64]. Dementsprechend wäre zur Überprüfung der hier gezeigten Ergebnisse in einer größeren Kohorte von Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung wünschenswert.

Als pathophysiologisches Korrelat für eine Veränderung von NT-proBNP werden ventrikuläre Remodellingprozesse mit einhergehenden strukturellen und funktionellen Veränderungen des Myokards vermutet [4]. Dementsprechend konnte eine mit der Veränderung von NT-

proBNP einhergehende ventrikuläre Dilatation und eine Verschlechterung der Pumpfunktion gezeigt werden [85]. Diese starke Korrelation zwischen Δ NT-proBNP und kardialen Prozessen ist eine mögliche Erklärung, dass eine Veränderung bei einer tatsächlich vorliegenden Herzinsuffizienz eine stärkere prognostische Bedeutung hat als bei Individuen, die aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung selektiert wurden. Im Rahmen der vorliegenden Analyse wurden vorhandene echokardiographische Parameter jedoch nicht berücksichtigt.

Als Einschränkung bezüglich der Patientencharakteristika mussten bei den anthropometrischen Daten und der dokumentierten Medikamenteneinnahme auf die Daten zum Zeitpunkt der Einschlussuntersuchung zurückgegriffen werden, da diese bei der zweiten Nachuntersuchung teilweise lückenhaft vorlagen.

Als weitere Limitation ist zu erwähnen, dass in der Darstellung der Ergebnisse die Abbildungen 6 und 11 die Patientenfälle innerhalb der Tertile als absolute Anzahl zeigen; die unterschiedliche Nachbeobachtungszeit und ggf. eine Darstellung als Ereignisse pro Patientenjahre wurde nicht berücksichtigt. In den Boxplots (Abbildung 5 und 10) wurden zudem die Ausreißer zur besseren Darstellbarkeit nicht mitabgebildet.

4.5 Zusammenfassung und Ausblick

In der Übersicht der bisherigen Studiendaten, deren Gegenstand eine Veränderung von BNP und NT-proBNP in der zeitlichen Achse war, konnte in Abhängigkeit von der jeweiligen Art der Berechnung dieses Verlaufsmarkers ein konsistenter Zusammenhang mit dem Risiko einer späteren kardiovaskulären Erkrankung und der Mortalität gezeigt werden. Diese Erkenntnisse wurden ausschließlich bei Patienten mit einer diagnostizierten chronischen Herzinsuffizienz gewonnen, anhand der vorliegenden Analyse konnten diese erstmals bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung als Selektionsmerkmal überprüft werden. Ein entsprechender diagnostischer und prognostischer Zusammenhang oder ein etwaiger Vorteil des Delta-Wertes gegenüber einer einzelnen NT-proBNP-Messung konnte im Rahmen dieser Analyse für chronisch Nierenkranke jedoch nicht bestätigt werden.

Mit Blick auf die Zukunft wird der Fokus der nephrologisch-klinischen Forschung weiterhin auf der Suche nach Werkzeugen zur frühen Identifikation und optimierten Behandlung von chronisch nierenkranken Patienten mit besonders hohem kardiovaskulären Risiko liegen.

5 Literaturverzeichnis

- [1] Abramson JL, Jurkovitz CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W (2003) Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney International Journal* 64:610-615
- [2] Al-Aly Z, Zeringue A, Fu J, Rauchman MI, McDonald JR, El-Achkar TM, Balasubramanian S, Nurutdinova D, Xian H, Stroupe K, Abbott KC, Eisen S (2010) Rate of kidney function decline associates with mortality. *Journal of the American Society of Nephrology* 21:1961-1969
- [3] Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, Soliman EZ, Astor BC, Coresh J (2011) Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 123:2946-2953
- [4] Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, Glazer RD, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators (2003) Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 107:1278-1283
- [5] Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, Chae C, Januzzi JL Jr (2006) Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Journal of the American College of Cardiology* 47:91-97
- [6] Astor BC, Coresh J, Heiss G, Pettitt D, Sarnak MJ (2006) Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Heart Journal* 151:492-500
- [7] Burke MA, Cotts WG (2007) Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions. *Heart Failure Reviews* 12:23-36.
- [8] Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT (2010) Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative metaanalysis. *The Lancet* 375:2073-2081
- [9] Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators (2001) A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *New England Journal of Medicine* 345:1667-1675
- [10] Collins AJ, Foley R, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, Kasiske B, Liu J, Mau LW, McBean M, Murray A, St Peter W, Xue J, Fan Q, Guo H, Li Q, Li S, Li S, Peng Y, Qiu Y, Roberts T, Skeans M, Snyder J, Solid C, Wang C, Weinhandl E, Zaun D, Zhang R, Arko C, Chen SC, Dalleska F, Daniels F, Dunning S, Ebben J, Frazier E, Hanzlik C, Johnson R, Sheets D, Wang X, Forrest B, Constantini E, Everson S, Eggers P, Agodoa L (2008) Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. *American Journal Of Kidney Diseases* 51:S1-320
- [11] Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA, Maisel AS (2006) How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *American Heart Journal* 151:999-1005

- [12] Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, Clopton P, Alberto J, Hlavin P, Maisel AS (2001) Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *Journal Of The American College of Cardiology* 37:379-385
- [13] Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (2015) *Handbook of Dialysis*. Fifth Edition. Wolters Kluwer Health, Philadelphia
- [14] De Berardinis B, Gaggin HK, Magrini L, Belcher A, Zanca B, Femia A, Simon M, Motiwala S, Bhardwaj A, Parry BA, Nagurney JT, Coudriou C, Legrand M, Sadoune M, Di Somma S, Januzzi JL Jr; Global Research on Acute Conditions Team (GREAT) (2015) Comparison between admission natriuretic peptides, NGAL and sST2 testing for the prediction of worsening renal function in patients with acutely decompensated heart failure. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 53:613-621
- [15] Dornquast C, Kroll LE, Neuhauser HK, Willich SN, Reinhold T, Busch MA (2016) Regional differences in prevalence of cardiovascular disease – results from the German Health Update (GEDAI from 2009 – 2012). *Deutsches Ärzteblatt* 113:704-711
- [16] Eckardt KU (2016) Chronic kidney Disease (not) on the agenda. *Deutsches Ärzteblatt* 113:83-84
- [17] Eckardt KU, Berns JS, Rocco MV, Kasiske BL (2009) Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis--a position statement from KDOQI and KDIGO. *American Journal Of Kidney Diseases* 53:915-920
- [18] Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Kottgen A, Levey AS, Levin A (2013) Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *The Lancet* 382:158-169
- [19] Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J (2011) Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney International* 80:93-104
- [20] Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP (2013) Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet* 382:339-352
- [21] Gardner RS, Chong KS, Morton JJ, McDonagh TA (2007) A change in N-terminal pro-brain natriuretic peptide is predictive of outcome in patients with advanced heart failure. *European Journal Of Heart Failure* 9:266-271
- [22] Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A (2016) The Prevalence of Renal Failure – Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults 2008-2011. *Deutsches Ärzteblatt* 113:85-91
- [23] Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY (2004) Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine* 351:1296-1305
- [24] Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L, Singer DE (2009) Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 119:1363-9

- [25] Greene SJ, Maggioni AP, Fonarow GC, Solomon SD, Böhm M, Kandra A, Prescott MF, Reimund B, Hua TA, Lesogor A, Zannad F, Gheorghide M; ASTRONAUT Investigators and Coordinators (2015) Clinical profile and prognostic significance of natriuretic peptide trajectory following hospitalization for worsening chronic heart failure: findings from the ASTRONAUT trial. *European Journal Of Heart Failure* 17:98-108
- [26] Halwachs-Baumann G (2011) *Labormedizin: Klinik – Praxis – Fallbeispiele*. 2. Auflage. Springer, Wien NewYork
- [27] Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA (1997) Immunoreactive aminoterminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Journal of Clinical Endocrinology*. 47:287-96
- [28] Jafri L, Kashif W, Tai J, Siddiqui I, Azam I, Shahzad H, Ghani F (2013) B-type natriuretic peptide versus amino terminal pro-B type natriuretic peptide: selecting the optimal heart failure marker in patients with impaired kidney function. *BioMed Central Nephrology* 14:117
- [29] Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW (2013) Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet* 382:260-272
- [30] Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R, Cameron R, Nagurney JT, Chae CU, Lloyd-Jones DM, Brown DF, Foran-Melanson S, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB (2005) The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Journal of the American College of Cardiology* 95:948-954
- [31] Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Moe G (2008) Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms. *The American Journal of Cardiology* 101:29-38.
- [32] Januzzi JL, Troughton R (2013) Serial Natriuretic Peptide Measurements Are Useful in Heart Failure Management. *Circulation* 127:500-508
- [33] Jhund PS, Anand IS, Komajda M, Claggett BL, McKelvie RS, Zile MR, Carson PE, McMurray JJ (2015) Changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the I-Preserve study. *European Journal Of Heart Failure* 17:809-17
- [34] Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH (2004) Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Archives of Internal Medicine* 164:659-663
- [35] KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes (2013) *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Official Journal of the International Society of Nephrology 3:19-62
- [36] Kilbourn KJ, Ching G, Silverman DI, McCullough L, Brown RJ (2015) Clinical outcomes after neurogenic stress induced cardiomyopathy in aneurysmal sub-arachnoid hemorrhage: a prospective cohort study. *Clinical Neurology And Neurosurgery* 128:4-9.
- [37] van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Baggish AL, Lainchbury JG, Bayes-Genis A, Richards AM, Pinto YM (2006) Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, Renal Function, and Outcomes in Acute Heart Failure: Redefining the Cardiorenal Interaction? *Journal of the American College of Cardiology* 48:1621-1627

- [38] Knudsen CW, Omland T, Clopton P, Westheim A, Wu AH, Duc P, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Storrow AB, Abraham WT, McCullough PA, Maisel A (2005) Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: an analysis from the breathing not properly multinational study. *Journal of the American College of Cardiology* 45:838–844
- [39] Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, Crainiceanu CM, Rosamond WD, Chang PP, Chambless LE, Coresh J (2007) Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Journal of the American Society of Nephrology* 18:1307-1315
- [40] Kragelund C, Grønning B, Køber L, Hildebrandt P, Steffensen R (2005) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *New England Journal Of Medicine* 352:666-675
- [41] Latini R, Masson S, Wong M, Barlera S, Carretta E, Staszewsky L, Vago T, Maggioni AP, Anand IS, Tan LB, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators (2006) Incremental prognostic value of changes in B-type natriuretic peptide in heart failure. *The American Journal of medicine* 119:70.e23-e30
- [42] Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, Vogeser M, Neurohr C, Trautnitz M, Behr J (2006) Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 173:744-750
- [43] Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL (2007) Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney International Journal* 71:31-38
- [44] Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, Nahas ME, Jaber BL, Jadoul M, Levin A, Powe NR, Rossert J, Wheeler DC, Lameire N, Eknoyan G (2007) Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney International Journal* 72:247-259
- [45] Levey AS, Inker LA, Coresh J (2014) GFR estimation: from physiology to public health. *American Journal Of Kidney Disease* 63:820-834
- [46] Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH (1974) Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *New England Journal of Medicine* 290:697-701
- [47] Luchner A, Weidemann A, Willenbrock R, Philipp S, Heinicke N, Rambašek M, Mehdorn U, Frankenberger B, Heid IM, Eckardt KU, Holmer SR (2010) Improvement of the cardiac marker N-terminal-pro brain natriuretic peptide through adjustment for renal function: a stratified multicenter trial. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 48:121-128
- [48] Luchner A, von Haehling S, Holubarsch C, Keller T, Knebel F, Zugck C, Laufs U (2017) Einsatzgebiete und praktischer Nutzen der kardialen Marker BNP und NT-proBNP. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 142:346-355
- [49] Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS (2014) Obesity and Natriuretic Peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and Diagnostic Implications for Heart Failure. *International Journal of Cardiology* 176: 611–617
- [50] Maisel A (2001) B-type natriuretic peptide levels: A potential novel “white count” for congestive heart failure. *Journal Of Cardiac Failure* 7:183-93

- [51] Manabu Horii, Takaki Matsumoto, Shiro Uemura, Yu Sugawara, Akihiro Takitsume, Tomoya Ueda, Hitoshi Nakagawa, Taku Nishida, Tsunenari Soeda, Satoshi Okayama, Satoshi Somekawa, Kenichi Ishigami, Yukiji Takeda, Hiroyuki Kawata, Rika Kawakami, Yoshihiko Saito (2013) Prognostic value of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal proBNP fragment for cardiovascular events with stratification by renal function. *Journal of Cardiology* 61:410–416
- [52] Maries L, Manitiu I (2013) Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and Nterminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovascular Journal Of Africa* 24:286-289
- [53] Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators (2008) Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *Journal Of The American College Of Cardiology* 52:997-1003
- [54] Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, Missov ED, Clerico A, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators (2006) Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clinical Chemistry* 52:1528 -38
- [55] Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Franceschini N, Astor BC, Coresh J (2009) Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality. *Journal of the American Society of Nephrology* 20:2617-2624
- [56] McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW (2004) Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 109:1004-1009
- [57] McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Duc P, Westheim A, Omland T, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS (2002) B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 106:416-422
- [58] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees (2014) Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal Of Medicine*. 371:993-1004
- [59] Medical NetCare GmbH (2015) Jahresbericht 2014 zur Qualität der Dialyse für den gemeinsamen Bundesausschuss
- [60] Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Grill DE, Rodeheffer RJ, Burnett JC Jr, Jaffe AS (2007) Serial biomarker measurements in ambulatory patients with chronic heart failure: the importance of change over time. *Circulation* 116:249-57
- [61] Morton V, Torgerson DJ (2003) Effect of regression to the mean on decision making in health care. *British Medical Journal* 326:1083-1084
- [62] Nielsen, LS Svanegaard J, Klitgaard NA, Egeblad H (2004) N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnea. *The European Journal of Heart Failure* 6:63-70.
- [63] Ordonez-Llanos J, Collinson PO, Christenson RH (2008) Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: analytic considerations. *The American journal of cardiology* 101:9-15

- [64] Palmer SC, Sciancalepore M, Strippoli GF (2011) Trial quality in nephrology: how are we measuring up? *American Journal Of Kidney Disease* 58:335-337
- [65] Pfister R, Müller-Ehmsen J, Hagemeister J, Hellmich M, Erdmann E, Schneider CA (2011) NT pro-BNP predicts worsening renal function in patients with chronic systolic heart failure. *Internal Medicine Journal* 41:467-472
- [66] Rifkin DE, Shlipak MG, Katz R, Fried LF, Siscovick D, Chonchol M, Newman AB, Sarnak MJ (2008) Rapid Kidney Function Decline and Mortality Risk in Older Adults. *Archives of Internal Medicine* 168:2212-2218
- [67] Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R (2008) Cardiorenal syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 52:1527-1539
- [68] Rose GA (1962) The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bulletin of the World Health Organization* 27: 645-658
- [69] Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention (2003) Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 42:1050-1065
- [70] Savarese G, Musella F, D'Amore C1, Vassallo E, Losco T, Gambardella F, Cecere M, Petraglia L, Pagano G, Fimiani L, Rengo G, Leosco D, Trimarco B, Perrone-Filardi P (2014) Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Journal Of The American College of Cardiology: Heart Failure* 2:148-58
- [71] Seiler S, Wen M, Roth HJ, Fehrenz M, Flügge F, Herath E, Weihrauch A, Fliser D, Heine GH (2013) Plasma Klotho is not related to kidney function and does not predict adverse outcome in patients with chronic kidney disease. *Kidney International Journal* 83:121-128
- [72] Soualmia H, Ayadi I, Omar S, Feki M, Drissa H, Mebazaa A, Kaabachi N (2009) Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide release in human essential hypertension. *Clinical Laboratory* 55:120-127
- [73] Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Mabuchi N, Hayashi M, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Horie H, Sugimoto Y, Kinoshita M (1999) Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. *European Heart Journal* 20:1799–1807
- [74] Turin TC, Coresh J, Tonelli M, Stevens PE, de Jong PE, Farmer CK, Matsushita K, Hemmelgarn BR (2013) Change in the estimated glomerular filtration rate over time and risk of all-cause mortality. *Kidney International* 83:684-691
- [75] Turin TC, Jun M, James MT, Tonelli M, Coresh J, Manns BJ, Hemmelgarn BR (2016) Magnitude of rate of change in kidney function and future risk of cardiovascular events. *International Journal of Cardiology* 202:657-665
- [76] United States Renal Data System. 2015 USRDS annual data report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2015

- [77] Untersteller K, Girerd N, Duarte K, Rogacev KS, Seiler-Mussler S, Fliser D, Rossignol P, Heine GH (2016) NT-proBNP and Echocardiographic Parameters for Prediction of Cardiovascular Outcomes in Patients with CKD Stages G2-G4. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 11:1978-1988
- [78] Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M (2004) Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *European Journal of Heart Failure* 6:261-268
- [79] Volpe M, Rubattu S, Burnett J Jr. (2014) Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *European Heart Journal* 35:419-425
- [80] Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS (2004) Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *New England Journal Of Medicine* 350:655-663.
- [81] Wattanakit K, Folsom AR, Selvin E, Coresh J, Hirsch AT, Weatherley BD (2007) Kidney function and risk of peripheral arterial disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Journal of the American Society of Nephrology* 18:629-636
- [82] Weber M, Hamm C (2006) Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart* 92:843-849
- [83] Wu AH, Smith A, Wieczorek S, Mather JF, Duncan B, White CM, McGill C, Katten D, Heller G (2003) Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology* 92:628-631
- [84] Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ (2004) The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *Journal of the American Medical Association* 291:2616-22
- [85] Yan RT, White M, Yan AT, Yusuf S, Rouleau JL, Maggioni AP, Hall C, Latini R, Afzal R, Floras J, Masson S, McKelvie RS; Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Investigators (2005) Usefulness of temporal changes in neurohormones as markers of ventricular remodeling and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure receiving either candesartan or enalapril or both. *American Journal Of Cardiology* 96:698-704
- [86] Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJ, Packer M, Rouleau JL, Swedberg K, Desai AS, Gong J, Shi VC, Solomon SD (2016) Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *Journal Of The American College Of Cardiology* 68:2425-2436
- [87] Zwiener, I, Blettner, M, Hommel G (2011) Überlebenszeitanalyse, Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Deutsches Ärzteblatt* 108: 163-169

6 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Übersicht der Einflussgrößen auf BNP / NT-proBNP	16
Tab. 2	Patientencharakteristika der Gesamtkohorte und stratifiziert nach Δ NT-proBNP (abs.).....	28
Tab. 3	Patientencharakteristika (Medikamenteneinnahme) der Gesamtkohorte und stratifiziert nach Δ NT-proBNP (absolut)	30
Tab. 4	Univariate Cox-Regressions-Analyse und Competing Risk-Analyse für Δ NT-proBNP (absolut) für den Endpunkt atherosklerotisches Ereignis	38
Tab. 5	Multivariate Cox-Regressions-Analyse und Competing Risk-Analyse für Δ NT-proBNP (absolut) für den Endpunkt atherosklerotisches Ereignis.....	39
Tab. 6	Univariate Cox-Regressions-Analyse und Competing Risk-Analyse für Δ NT-proBNP (absolut) für den Endpunkt kardiale Dekompensation	40
Tab. 7	Multivariate Cox-Regressions-Analyse und Competing Risk-Analyse für Δ NT-proBNP (absolut) für den Endpunkt kardiale Dekompensation.....	41
Tab. 8	Univariate Cox-Regressions-Analyse für Δ NT-proBNP (absolut) für den Endpunkt Gesamtmortalität.....	42
Tab. 9	Multivariate Cox-Regressions-Analyse für Δ NT-proBNP (absolut) für den Endpunkt Gesamtmortalität.....	42
Tab. 10	Univariate Cox-Regressions-Analyse und Competing Risk-Analyse für Δ NT-proBNP (prozentual) für den Endpunkt atherosklerotisches Ereignis	46
Tab. 11	Multivariate Cox-Regressions-Analyse und Competing Risk-Analyse für Δ NT-proBNP (prozentual) für den Endpunkt atherosklerotischen Ereignis.....	47
Tab. 12	Univariate Cox-Regressions-Analyse und Competing Risk-Analyse für Δ NT-proBNP (prozentual) für den Endpunkt kardiale Dekompensation	48
Tab. 13	Multivariate Cox-Regressions-Analyse und Competing Risk-Analyse für Δ NT-proBNP (prozentual) für den Endpunkt kardiale Dekompensation	49
Tab. 14	Univariate Cox-Regressions-Analyse für Δ NT-proBNP (prozentual) für den Endpunkt Gesamtmortalität.....	50
Tab. 15	Multivariate Cox-Regressions-Analyse für Δ NT-proBNP (prozentual) für den Endpunkt Gesamtmortalität	50
Tab. 16	Vergleich der AUC für Δ NT-proBNP (absolut) und NT-proBNP (Einzelwert) für den Endpunkt kardiale Dekompensation	52
Tab. 17	Vergleich der AUC für Δ NT-proBNP (absolut) und NT-proBNP (Einzelwert) für den Endpunkt Gesamtmortalität.....	53
Tab. 18	Übersicht der Studien zu Δ BNP / Δ NT-proBNP	60

7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Aufbau der Analyse in schematischer Darstellung	23
Abb. 2	Nephrologische Grunderkrankung und Anteil der mittels Nierenbiopsie und histologischer Untersuchung gesicherten Diagnosen	32
Abb. 3	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate zu beiden Untersuchungszeitpunkten, klassifiziert nach Stadium der chronischen Nierenerkrankung bei Studieneinschluss („Baseline“)	33
Abb. 4	Serumkonzentration von NT-proBNP zu beiden Untersuchungszeitpunkten, klassifiziert nach Stadium der chronischen Nierenerkrankung bei Studieneinschluss („Baseline“)	34
Abb. 5	Boxplotdarstellung von Δ NT-proBNP (absolut) nach Stratifizierung in Tertile.....	36
Abb. 6	Charakterisierung von Δ NT-proBNP (absolut) nach Stratifizierung in Tertile.....	37
Abb. 7	Ereignisfreies Überleben für atherosklerotische Ereignisse in Abhängigkeit von Δ NT-proBNP (absolut) nach Stratifizierung in Tertile	38
Abb. 8	Ereignisfreies Überleben für kardiale Dekompensationen in Abhängigkeit von Δ NT-proBNP (absolut) nach Stratifizierung in Tertile	40
Abb. 9	Gesamtmortalität in Abhängigkeit von Δ NT-proBNP (absolut) nach Stratifizierung in Tertile	42
Abb. 10	Boxplotdarstellung von Δ NT-proBNP (prozentual) nach Stratifizierung in Tertile	44
Abb. 11	Charakterisierung von Δ NT-proBNP (prozentual) nach Stratifizierung in Tertile	45
Abb. 12	Ereignisfreies Überleben für atherosklerotische Ereignisse in Abhängigkeit von Δ NT-proBNP (prozentual) nach Stratifizierung in Tertile.....	46
Abb. 13	Ereignisfreies Überleben für kardiale Dekompensationen in Abhängigkeit von Δ NT-proBNP (prozentual) nach Stratifizierung in Tertile.....	48
Abb. 14	Gesamtmortalität in Abhängigkeit von Δ NT-proBNP (prozentual) nach Stratifizierung in Tertile.....	50
Abb. 15	ROC-Kurven für Δ NT-proBNP (absolut) und NT-proBNP (Einzelwert) für den Endpunkt kardiale Dekompensation.....	52
Abb. 16	ROC-Kurven für Δ NT-proBNP (absolut) und NT-proBNP (Einzelwert) für den Endpunkt Gesamtmortalität.....	53

8 Abkürzungsverzeichnis

Δ	Delta
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AP	Alkalische Phosphatase
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
AUC	Area Under The Curve
BMI	Body Mass Index
BNP	B(Brain)-natriuretisches Peptid
CARE FOR HOME	Cardiovascular and Renal Outcome in CKD 2-4 Patients - The Fourth Homburg evaluation
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CKD-MBD	Chronic Kidney Disease Mineral And Bone Disorder
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CVD	Cardiovascular Disease
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
ESV	Endsystolisches Volumen
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HF-PEF	Heart Failure With Preserved Ejection Fraction
HDL	High Density Lipoprotein
HR	Hazard Ratio
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes-Initiative
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein

LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVID	Enddiastolischer linksventrikulärer Innendurchmesser
NGAL	Neutrophilengelatinase-assoziiertes Lipocalin
NT-proBNP	N-terminales pro-B-natriuretisches Peptid („amino(N)-terminal prohormone of brain natriuretic peptide“)
NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTH	Parathormon
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROC	Receiver-Operator Characteristic
SHR	Subdistributional Hazard Ratio
WHO	World Health Organization

9 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Fliser für die Möglichkeit der Promotion in der Klinik für Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten des Universitätsklinikums des Saarlandes.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Sarah Seiler-Mußler für die hervorragende Betreuung und die stets gute Atmosphäre – auch nach anstrengenden Arbeitstagen, sowie Herrn Prof. Dr. Gunnar Heine für seinen allzeit (sehr) schnellen und zuverlässigen Rat, sowie für sein Engagement in der Arbeitsgruppe 1.

Mein persönlicher Dank gilt Herrn M.Sc. Jakob Schöpe aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik für die freundschaftliche Unterstützung und seine kryptischen Kenntnisse von «R».

Ich danke Studienmanager Herrn Fabio Lizzi für seine Hilfe bei der Datenverwaltung in den Anfängen der Arbeit, und allen bisher nicht erwähnten Personen inkl. den Mitgliedern der Arbeitsgruppe 1 (Kardiovaskuläre Komplikationen bei chronischer Nierenerkrankung), die direkt oder indirekt zur Entwicklung dieser Arbeit beigetragen haben

Mein liebster Dank gilt meiner Familie. Meiner Frau und meinen zwei Kindern für Rückhalt und Verständnis an den vielen Abenden, an denen ich nicht da war. Meinen Eltern für die stetige Begleitung.

Meinem Vater in Widmung, der diese Arbeit nie in Händen hielt.

10 Lebenslauf