



**DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE
– HERZ- UND KREISLAUFFORSCHUNG e.V.
German Cardiac Society**

Achenbachstraße 43
40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Telefon: +49 (0) 211 600 692-0 Fax: +49 (0)211 600 692-10 E-mail: info@dgk.org
Pressestelle: Telefon: +49 (0) 211 600 692-51 Fax: +49 (0)211 600 692-10 E-mail: presse@dgk.org

Pressemitteilung *Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 04/2014*

**NT-proBNP und kardiovaskulärer Tod, Marker oder Maker? Eine
Mendelian Randomization Studie.**

Dr. Alexander Dietl, Regensburg

Einleitung

Das kardiale Hormon Brain Natriuretic Peptide (BNP) und das stabilere Spaltprodukt NT-proBNP sind etablierte Biomarker der Herzinsuffizienzdiagnostik. Zudem belegen populationsbasierte Studien, beispielsweise im Framingham- und Olmsted County Kollektiv, den hochsignifikanten prädiktiven Wert der beiden Marker hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte und sogar kardiovaskulären Todes in der asymptomatischen Allgemeinbevölkerung (Wang, 2004; McKie, 2006).



Dr. Alexander Dietl

Wie bei jedem Biomarker stellt sich die Frage, ob BNP und NT-proBNP hierbei Unbeteiligte im Krankheitsgeschehen sind, also lediglich Marker desselben, oder ob sie ursächlich Einfluss auf Krankheitsentstehung oder Progression nehmen, was sie als potentielles Therapieziel qualifizieren würde. Interessant wird diese Fragestellung nicht zuletzt aufgrund der deutlichen Diskrepanz experimenteller Untersuchungen und randomisierter, kontrollierter Therapiestudien: denn zahlreiche in vitro und tierexperimentelle Untersuchungen zeigen antifibrotische, antihypertrophe und wandspannungsreduzierende Effekte von BNP (Volpe,



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE
– HERZ- UND KREISLAUFFORSCHUNG e.V.
German Cardiac Society

Achenbachstraße 43
40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Telefon: +49 (0) 211 600 692-0 Fax: +49 (0)211 600 692-10 E-mail: info@dgk.org
Pressestelle: Telefon: +49 (0) 211 600 692-51 Fax: +49 (0)211 600 692-10 E-mail: presse@dgk.org

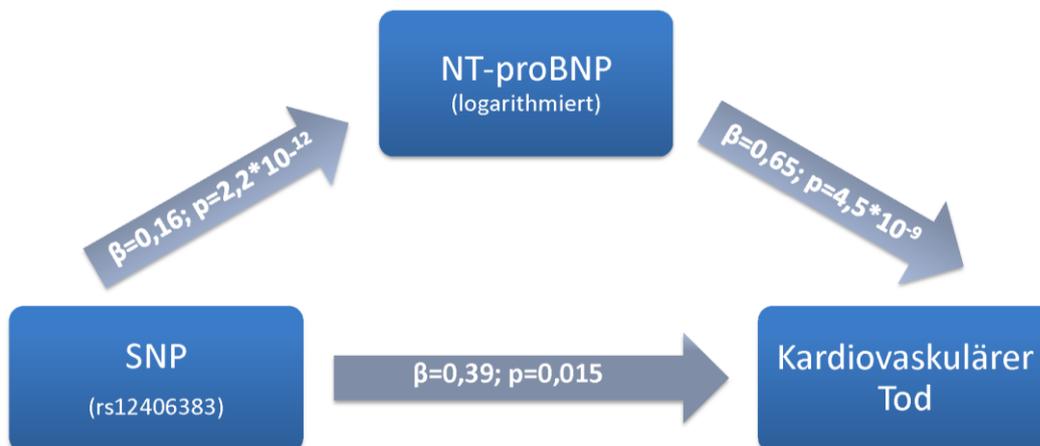
Pressemitteilung Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 04/2014

2013). Hingegen konnte zuletzt auch im 911 Patienten einschließenden FUSION II Trial kein Effekt einer dauerhaften Gabe rekombinanten BNPs in der Herzinsuffizienz nachgewiesen werden (Yancy, 2008).

Zur Evaluierung der Kausalität zwischen NTproBNP und kardiovaskulären Tod wollten wir im Rahmen dieser Studie mittels eines *Mendelian-Randomization*-Ansatzes beitragen.

Methodik

Das Konzept wird in Abbildung 1 dargestellt. Hypothetisch wird ein kausaler Effekt erhöhter NT-proBNP Spiegel auf kardiovaskuläre Mortalität angenommen. Stimmt die Hypothese, müsste eine genetische Variation, ein *single-nucleotide polymorphism* (SNP) mit der Ausprägung in zwei verschiedenen Allelen, welcher zu einem lebenslang erhöhten NT-proBNP Spiegel führt, ebenso einen Effekt auf kardiovaskulären Tod haben. Dieses Vorgehen bietet ferner den Vorteil, dass die während der Meiose zufällig verteilten Allele des SNPs unabhängig von weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren oder eventuellen Herzerkrankungen lebenslang vorliegen. Ein *Confounding* durch andere Störgrößen wird somit weitgehend ausgeschlossen.



Mendelian randomization: Konzeptdarstellung.
 β und p-Werte bei Adjustierung für Alter und Geschlecht.

Abbildung 1

Die Analysen wurden im populationsbasierten KORA Kollektiv (S3, Echokardiographie-Subgruppe 1994/1995) durchgeführt, welches 1413 Teilnehmer zwischen dem 25. und 74. Lebensjahr aus der Region Augsburg umfasst (mittleres *follow-up* 12 Jahre). Eine kürzlich u. a. mit dem KORA-Kollektiv durchgeführte genomweite Assoziationsstudie konnte NT-proBNP Level



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE
– HERZ- UND KREISLAUFFORSCHUNG e.V.
German Cardiac Society

Achenbachstraße 43
40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Telefon: +49 (0) 211 600 692-0 Fax: +49 (0)211 600 692-10 E-mail: info@dgk.org
Pressestelle: Telefon: +49 (0) 211 600 692-51 Fax: +49 (0)211 600 692-10 E-mail: presse@dgk.org

Pressemitteilung Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 04/2014

erhöhende SNPs im *MTHFR-CLCN6-NPPA-NPPB* Cluster (DelGreco, 2011) nachweisen. Einer (rs12406383) der beiden effektstärksten SNPs in der KORA-Studie wurde nun für den *Mendelian-Randomization* Ansatz verwendet. NT-proBNP-Spiegel und Genotypen des SNPs wurden bei allen Teilnehmern bestimmt. Nach logarithmischer Transformation lag NT-proBNP normalverteilt vor (logNT-proBNP). Es wurden multivariate Regressionsanalysen (lineare und Cox-Modelle) durchgeführt, in welchen jeweils für Alter und Geschlecht adjustiert wurde.

Ergebnisse und Diskussion

Das mittlere Alter der Teilnehmer lag bei $53,0 \pm 13,7$ Jahren, 49,1% waren weiblich. Der Median der NT-proBNP Konzentrationen lag bei 55,5pg/ml. Während des *follow-ups* verstarben 79 Personen aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen. Der Zusammenhang zwischen SNP und logNT-proBNP war signifikant (β und p-Werte vgl. Abbildung), ebenso wie zwischen logNT-proBNP und kardiovaskulärem Tod. Interessant war, dass auch ein signifikanter Effekt des SNPs auf den kardiovaskulären Tod gezeigt werden konnte. Ein so unmittelbarer Effekt eines ererbten SNPs auf Tod wurde bisher erst selten beschrieben. Damit wären alle Zusammenhänge unserer Hypothese signifikant gezeigt. Wie ist das Ergebnis nun zu interpretieren? Hierzu fehlt noch eine wichtige Analyse, denn offen verbleibt bisher, wie groß der Effekt des SNPs über NT-proBNP auf den Tod ist.

Adjustiert man den Zusammenhang zwischen SNP und Tod auf logNT-proBNP, so verliert der SNP-Effekt seine Signifikanz ($p=0.143$) während die Assoziation zwischen logNT-proBNP und Tod annähernd unverändert verbleibt ($\beta=0,6$; $p=1.5 \cdot 10^{-7}$). Der indirekte Effekt SNP – NT-proBNP – Tod ist folglich zwar signifikant vorhanden, verbleibt jedoch weit geringer, als der direkte Zusammenhang zwischen NT-proBNP und Tod erwarten ließe. Ein erheblicher Anteil des Zusammenhanges zwischen NT-proBNP und kardiovaskulärem Tod ist vermutlich von anderen Faktoren beeinflusst. Diesen mittels Mediator- respektive Moderatoranalysen nachzuspüren, verbleibt sicherlich ein spannendes Feld, erfordert jedoch weit größere, wahrscheinlich dann gepoolte Datensätze und ist somit zukünftigen Studien vorbehalten.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte ein statistischer Hinweis auf einen ursächlichen Effekt natriuretischer Peptide auf kardiovaskuläre Erkrankung gezeigt werden.



**DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE
– HERZ- UND KREISLAUFFORSCHUNG e.V.
German Cardiac Society**

Achenbachstraße 43
40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Telefon: +49 (0) 211 600 692-0 Fax: +49 (0)211 600 692-10 E-mail: info@dgk.org
Pressestelle: Telefon: +49 (0) 211 600 692-51 Fax: +49 (0)211 600 692-10 E-mail: presse@dgk.org

Pressemitteilung Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 04/2014

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V. (DGK) mit Sitz in Düsseldorf ist eine gemeinnützige wissenschaftlich medizinische Fachgesellschaft mit mehr als 8500 Mitgliedern. Sie ist die älteste und größte kardiologische Gesellschaft in Europa. Ihr Ziel ist die Förderung der Wissenschaft auf dem Gebiet der kardiovaskulären Erkrankungen, die Ausrichtung von Tagungen die Aus-, Weiter- und Fortbildung ihrer Mitglieder und die Erstellung von Leitlinien. Weitere Informationen unter www.dgk.org