

B-type natriuretisk peptid som prædikator for pludselig død ved kronisk hjerteinsufficiens

INTERNATIONAL FORSKNING

Kirsten Vilain Mikkelsen & Torben H. Haghfelt

Mortaliteten hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens (CHF) er høj trods optimal farmakologisk behandling, og »pludselig død« udgør op mod 50% af den totale dødelighed. Fraktionen er højest ved lettere grader af hjerteinsufficiens og den væsentligste årsag til »pludselig død« er ventrikulær takyarytmi (1).

I et arbejde af Berger *et al* (2) bygger hypotesetestningen på, at elektrofysiologiske abnormaliteter udløses i forbindelse med en volumenbelastning af venstre ventrikel, der samtidig kan stimulere sekretion af *brain*-natriuretisk peptid (BNP) fra kardiomyocytter. I studiet testes plasma-BNP-koncentrationen som prædikator for »pludselig død« hos 452 ambulante CHF-patienter, hvis venstre ventrikel-udrivningsfraktion (LVEF) var $\leq 35\%$ ved isotopkardiografi; 65% af patienterne havde idiopatisk dilateret kardiomyopati, og 35% havde iskæmisk kardiomyopati. Til vurdering af »pludselig død« indgik patienter, der overlevede uden hjertetransplantation eller mekanisk pumpe støtte, og patienter, der døde pludseligt. Efter opfølgning i op til tre år var der 293 overlevende, 89 patienter var døde, og 65 havde fået foretaget hjertetransplantation; 44% af dødsfaldene blev rubriceret som »pludselig død«, mens 35% døde af pumpe svigt. Andelen af patienter, der var i betablokkerbehandling, var generelt lav (30%), og behandlingen fandt, ligesom amiodaronbehandling (16%), overvejende sted i den patientkategori, der var levende ved followup. Der var signifikant forskel på log BNP-koncentrationen i plasma mellem de tre grupper. I en multivariat analyse var log BNP-koncentrationen den eneste selvstændig prædikator for »pludselig død«. I en Kaplan-Meier-analyse omfattende 337 patienter (293 overlevende og 44 udsat for »pludselig død«), hvor der stratificeres i to grupper efter log BNP-koncentrationen, var der en signifikant øget forekomst af »pludselig død« i gruppen med log BNP $> 2,11$ pg/ml; $p=0,0001$. I denne gruppe var overlevelsesraten 81% mod 99% i gruppen med log BNP $< 2,11$ pg/ml.

Hos patienter med progredierende CHF er en række neurohumorale systemer aktiverede: en gruppe har anti-mitogen, vasodilatorisk og natriuretisk effekt, en anden gruppe har modsatrettede effekter. Natriuretiske peptider tilhører den første gruppe. BNP syntetiseres overvejende i hjertets ventrikler og frisættes primært fra venstre ventrikel ved øget fyldningstryk. Plasma-BNP-niveauet har selvstændig prognostisk betydning ved CHF, særlig hos patienter med lette til moderate symptomer (3).

Selvstændige risikofaktorer for »pludselig død« omfatter blandt andet elektrisk instabilitet, påvirkning af autonome modulatorer, QRS-varighed > 120 ms og inducerbar ikke-længerevarende (*non-sustained*) ventrikulær takykardi ud over strukturel hjertesygdom.

Pludselig arytmi-relateret død er hyppig ved kronisk hjerteinsufficiens (CHF).

CHF er en neuroendokrin sygdom med kompleks aktivering af neurohumorale systemer.

I to primærprofylaktiske studier (Multicenter unsustained Tachycardia Trial [MUSTT] og Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial [MADIT]), der omfattede patienter med iskæmisk kardiomyopati, ikke-længerevarende ventrikulær takykardi og inducerbar ventrikulær takykardi, har man fundet en total mortalitetsgevinst ved anvendelse af implanterbar cardioverter defibrillator-enhed (ICD). Senere er effekten af ICD-implantation hos 1.232 patienter, der overlevede et akut myokardieinfarkt med efterfølgende pumpefunktionspåvirkning (LVEF til $\leq 30\%$), dokumenteret (MADIT II-studiet), idet der efter 9 mdr. blev registreret en reduceret dødelighed i ICD-gruppen og i løbet af 20 mdr.s opfølgning sås en relativ risikoreduktion for død på 31% (absolut 6%).

Den evidens, der er opnået for ICD-implantation, kan imidlertid ikke umiddelbart overføres til en »almindelig klinisk praksis«, blandt andet på grund af studiepopulationernes sammensætning og metodologiske problemer. Omregnes Bergers *et al*'s tal for en BNP-værdi ved 130 pg/ml til positiv (PPV) og negativ (NPV) prædiktive værdier, fås en PPV på 19% og en NPV på 99%, hvilket indikerer, at »pludselig hjertedød« er lidet sandsynlig ved et BNP-niveau på under 130 pg/ml, mens man, hvis man implanterede en ICD-enhed alene på baggrund af et BNP-niveau på over 130 pg/ml, ville komme til at implantere fem for hver ICD-enhed, der ville blive aktiveret i de første tre år efter implantationen.

Den største værdi af Berger *et al*'s arbejde er, at plasma-BNP som ny risikomarkør for »pludselig hjertedød« synes at være anvendelig. I Berger *et al*'s studie udgør patienter med iskæmisk hjertesygdom kun en tredjedel af populationen. Det kunne være interessant at se et væsentligt større observationsstudie med bedre farmakologisk behandlede CHF-patienter, hvor plasma-BNP-koncentrationen monitoreres, således at det bliver muligt at vurdere, om BNP kan anvendes som led i vurderingen af patienter med høj risiko for »pludselig død«, som ikke i dag opfylder de anbefalede indikationer for behandling med ICD-enhed.

Odense Universitetshospital, Kardiologisk Afdeling B.

Litteratur

1. Priori S, Aliot E, Blomstrom-Lundquist C *et al*. Task Force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22: 1374-450.
2. Berger R, Huelsman M, Strecker K *et al*. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392-7.

3. McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. *Heart* 2001;86:21-6.

AKADEMISKE AFHANDLINGER

Charlotte Ørskov:

Aspekter af den hormonelle regulation af glukose metabolismen hos raske og patienter med type 1 diabetes

Doktorafhandlingen er baseret på otte publicerede arbejder, udført under ansættelse på bl.a. Medicinsk afdeling C, Århus Amtssygehus, med tilknytning til Institut for Eksperimentel Klinisk Forskning (medicinsk afsnit).

Formålet med undersøgelserne var, ved brug af glukose-clamp teknik i kombination med »underarmsmetoden«, indirekte kalorimetri og muskelbiopsier, at undersøge effekten af udvalgte hormoner på essentielle metaboliske forhold hos raske og type 1-diabetikere. Nedenfor er vore vigtigste fund og deres implikationer summeret:

1) *Glukoses masseffekt* er ansvarlig for en stor del af glukoseoptagelsen. Dysregulerede type 1-diabetespacienter har et højt væksthormon (GH)-spejl og nedsat insulinfølsomhed. GH-infusion reducerede såvel den glukosemedierede glukoseoptagelse som den glukosemedierede suppression af den endogene glukoseproduktion (EGP). Denne mekanisme kan være medvirkende til dårlig diabetesregulation.

2) *Følsomheden for de glukoregulatoriske hormoner* har stor betydning for glukosebalancen. Den *glukagonstimulerede glukoseproduktion* blev fundet nedsat hos type 1-diabetikere. Depletering af leverens glykogendepoter, kunne spille en rolle, men samtidig administration af pramlintid (amylinanalogue) og insulin gennem fire uger bedre ikke leverens respons på glukagon, selv om et sådant regime, baseret på en stigning i Cori-cyklus-aktiviteten, normaliserer glykogendepoterne hos diabetiske dyr. Vi kunne ikke påvise en sådan effekt hos mennesker. Nedsat hepatisk glukagonsensitivitet kan således være medvirkende til den defekte modregulation ved type 1-diabetes.

3) *Insulinresistens* og diabetiske senkomplikationer udvikles formentlig bl.a. på baggrund af hyperglykæmi og højt GH-, glukagon- og insulinspejl. Muligheden for terapeutisk anvendelse af hormoner (evt. i modificeret form), med det formål at bedre den metaboliske kontrol, herunder insulinfølsomheden og dermed mindske udviklingen af sendiabetiske komplikationer, er derfor interessant. Kontinuerlig *oktreotid*-administration (s.c. gennem fire døgn) til patienter med type 1-diabetes, bedre insulinfølsomheden, formentlig betinget af suppression af GH-, glukagon- og FFA-niveauet samt reduktion af insulinbehovet, men derimod havde hverken *GLP-1* (infusion hos raske) eller *pramlintid*, administreret s.c. over fire uger til patienter med type 1-diabetes, effekt på insulinfølsomheden.

4) *God diabetesregulation* reducerer forekomsten af sendiabetiske komplikationer, men *hypoglykæmi* er en kritisk faktor for at opnå dette, specielt da det *modregulatoriske respons* hyppigt er defekt ved type 1-diabetes. *Tværsribet mu-*

skulatur deltager i forsvaret mod hypoglykæmi ved en kraftig reduktion af glukoseoptagelsen. Hos raske påvistes fortrinsvist hæmning af den nonoxidative glukoseoptagelse og i overensstemmelse hermed betydelig reduktion af glykogensyntaseaktiviteten, men hos type 1-diabetikere forekom denne mekanisme mindre effektiv. Et nedsat muskulært respons kan muligvis normaliseres, da fravær af hypoglykæmi forebygger »unawareness« for hypoglykæmi, såvel som det nedsatte adrenalinrespons.

Forf.s adresse: Medicinsk afdeling, Silkeborg Centralsygehus, 8600 Silkeborg.

E-mail: L.Oerskov dadlnet.dk

Forsvaret finder sted d. 28. marts 2003, kl. 14, Auditorium 424, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet.

Opponent: *Birger Thorsteinsson og Jørgen Rungby.*

Karim Makhlouf:

IL-12 in multiple sclerosis: disease marker and therapeutic target

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Center for Neurologic Diseases, Brigham & Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, og er baseret på tre publicerede artikler og et bogkapitel.

Der er en stigende evidens for, at det proinflammatoriske cytokin interleukin 12 (IL-12) spiller en vigtig rolle i patogenesen for multipel sklerose (MS). Formålet med afhandlingen er at besvare spørgsmålene, om det er muligt at anvende IL-12 som en markør for klinisk og paraklinisk aktivitet i MS, og om det er relevant at bruge IL-12 som terapeutisk mål i MS.

Der påvises først at IL-12-produktionen i blod fra MS-patienter er positivt korreleret til det kliniske funktionsniveau, målt med EDSS-skalaen, og til sygdommens aktivitet, målt ved antallet af Gadolinium (Gd)-opladende læsioner på magnetisk resonans (MR)-billeder. Ved flowcytometri, bekræftes at procenten af IL-12 + monocytter og af IL-10 + T-celler er hhv. højere og lavere hos ubehandlede patienter med sekundær progredierende (SP) MS end hos raske kontroller. På 21 SP MS-patienter, demonstreres at peroral behandling med salbutamol (SB) i vanlige doser nedsætter procenten af IL-12 + monocytter og at denne effekt fortsat er målbar een uge efter behandlingens ophør. I en mindre patientgruppe, hvor vi målte flere Th2 (IL-4, IL-5 og IL-10) og Th1 (IL-12 og interferon- γ) cytokiner, inducerer peroral SB-behandling en Th2-»switch«, ved at hæmme Th1- og øge Th2-cytokinproduktion, hvilket er ønskeligt ved MS, som er Th1-medieret. Dette arbejde viser, at man kan bruge IL-12 som en pålidelig markør for MS-aktivitet. Det påviser for første gang, at SB har immunomodulatoriske egenskaber både in vivo og in vitro hos MS-patienter, hvilket kan danne grundlag for fremtidige kliniske afprøvninger med SB som tillægsbehandling til de eksisterende terapier.

Forf.s adresse: Neurologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 5000 Odense C.

E-mail: k_makhlouf@hotmail.com

Forsvaret finder sted den 27. marts 2003 kl. 14.00, Aarestrup Auditoriet, Odense Universitetshospital.

Bedømmere: *Klaus Bentzen, Per Soelberg Sørensen og Torben Barington.*

Vejledere: *Ole Kristensen, Bente Finsen og Samia J. Khoury, Boston, USA.*