Diagnose, Früherkennung und Therapieoptimierung mit natriuretischen Peptiden (Teil 3)

Therapieoptimierung der Herzinsuffizienz mit NT-proBNP

Die natriuretischen Peptide haben nicht nur in der Diagnose und der Früherkennung der Herzinsuffizienz einen hohen Stellenwert, sie eignen sich auch für die Verlaufsbeobachtung und die Therapieoptimierung. Das Monitoring von NT-proBNP zusätzlich zur klinischen Symptomatik und der Echokardiografie stellt eine Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten dar. NT-proBNP (BNP) hat sich in der Therapieoptimierung bei Patienten mit bereits diagnostizierter Herzinsuffizienz in verschiedenen Studien als hilfreich erwiesen.

In der PROTECT-Studie ergab die Bestimmung von NT-proBNP einen Nutzen zur Reduktion der Inzidenz von kardialer Dekompensation, Rehospitalisierung und Tod (1). In dieser Studie wurden 151 Patienten mit Herzinsuffizienz nach Standardbehandlung plus dem Ziel, die NT-proBNP-Werte unter 1'000 ng/l (pg/ml) zu senken, oder nach Standardbehandlung randomisiert. Das Ziel war zu evaluieren, ob die durch NT-proBNP gestützte Therapie für die chronische Herzinsuffizienz der Standardbehandlung überlegen ist.

Über eine mittlere Follow-up-Periode von 10± 3 Monaten wurde eine signifikante Reduktion des primären Endpunkts der gesamten Herz-Kreislauf-Ereignisse im NT-proBNP-Arm im Vergleich mit der Standardbehandlung gesehen (58 Ereignisse vs. 100 Ereignisse, p=0,009). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz aufgrund systolischer Dysfunktion war die NT-proBNP-gesteuerte Therapie der Standardbehandlung überlegen, mit reduzierten Ereignisraten, Verbesserung der Lebensqualität und günstigen Effekten auf das kardiale Remodelling (Abb. 1).

Das europäische Herzinsuffizienzregister bestätigt, dass im Allgemeinen eine zu niedrige Medikation bei der Herzinsuiffizienztherapie eingesetzt wird (2).

Konsistent hierzu sind auch Beobachtungen an ambulanten Patienten mit Herzinsuffizienz, bei denen eine Verbesserung der NYHA-Klasse von einer Reduktion der BNP-Konzentrationen um 45 Prozent begleitet war, wohingegen Patienten mit unveränderter NYHA-Klasse gleichbleibende Markerkonzentrationen aufwiesen (3).

Die BNP-gesteuerte Therapie verbessert indessen das klinische Outcome nicht bei allen Patienten, wie in einer randomisierten, kontrollierten und einfach verblindeten Studie in der Schweiz an 622 Patienten mit Dyspnoe (NYHA ≥2 unter Therapie) festgestellt wurde (4). Die Patienten waren älter als 60 Jahre und waren im vorangegangenen Jahr wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert. Sie hatten einen BNP-Wert von ≥400 ng/l, wenn sie jünger als 75 Jahre waren bzw. einen BNP-Wert von ≥800 ng/l, wenn sie über 75 Jahre alt waren. Die Patienten wurden entsprechend den Guidelines der European Society of Cardiology und des American College of Cardiology/American Heart Association behandelt. Bei der einen Gruppe wurde die Therapie aufgrund der klinischen Symptome angepasst, wobei eine NYHA-Klasse 2 oder tiefer angestrebt wurde. Bei der anderen Gruppe wurden die Medikamente anhand der BNP-Werte verordnet. Es wurde ein Wert unter 400 ng/l bei den 75-Jährigen angestrebt und ein Wert unter 800 ng/l bei den über 75-Jährigen und ebenfalls ein NYHA-Wert von 2 oder weniger.

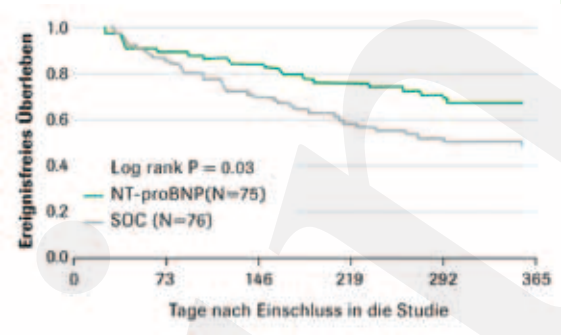

Abb. 1: Die NT-proBNP gesteuerte Therapie verbessert das ereignisfreie Überleben um 20% gegenüber der Standardtherapie (1)

Der primäre Outcome war Hospitalisierung aus jeglichem Grund innert 18 Monaten und die Lebensqualität nach 18 Monaten. Sekundäre Outcomes waren spezifische Todesursachen und Gründe für Hospitalisierung (Herzinsuffizienz, Arrhythmien usw.), Effekt des Alters auf den Outcome und Verträglichkeit.

Es zeigte sich dabei, dass sich vor allem bei den über 75-jährigen Patienten der Outcome mit der BNP-gesteuerten Therapie nicht verbesserte. Möglicherweise führte diese Therapie zu einer Überbehandlung und zu einem Anstieg der Nebenwirkungen bei über 75-Jährigen. Die BNP-gesteuerte Therapie verbesserte aber die Outcomes bei Patien-

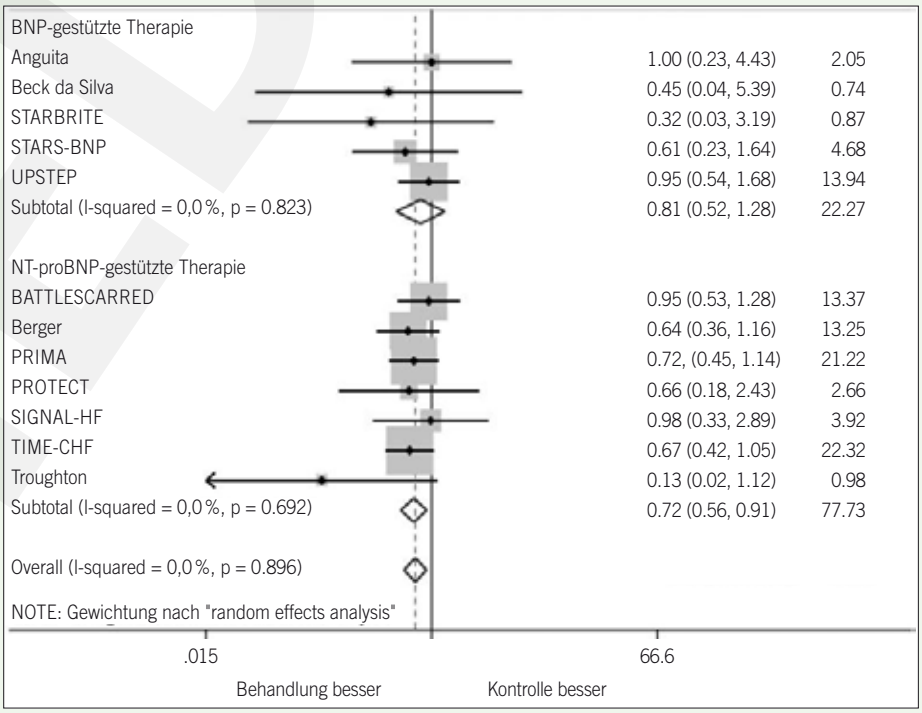

Abb. 2: BNP bzw. NT-proBNP gestützte Therapie der Herzinsuffizienz vs. Klinik-gesteuerte Therapie (5)

ten im Alter von 60 bis 75 Jahren ($p<0.02$ für Interaktionen).

Metaanalyse von NT-proBNP (BNP)-gesteuerter vs. klinisch gesteuerter Therapie

Eine Metaanalyse von 12 randomisierten Studien mit insgesamt 2686 Patienten mit Herzinsuffizienz, bei denen die durch Messung der natriuretischen Peptide gestützte Therapie im Vergleich zur klinisch-gestützten Therapie untersucht wurde, bestätigt den günstigen Effekt der Therapiesteuerung durch NT-proBNP (5) (Abb. 1).

Das Fazit dieser Metaanalyse ist, dass die Verwendung kardialer Peptide zur Steuerung der medikamentösen Behandlung der Herzinsuffizienz zu einer deutlich verringerten Sterblichkeit und einem kürzeren Spitalaufenthalt wegen Herzinsuffizienz führt. Insbesondere reduzierte die NT-proBNP gestützte Therapie die Mortalität aller Ursachen und den Herzinsuffizienz-bedingten Spitalaufenthalt, aber nicht alle Ursachen für Spitalaufenthalte, während die BNP-gesteuerte Therapie sowohl die Mortalität als auch die Morbidität nicht signifikant reduzierte. In der Schweiz wird NT-proBNP zur Diagnose oder zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz bei Kurzatmigkeit vergütet, allerdings noch nicht zum Therapiemonitoring.

Die positiven Erfahrungen mit der NT-proBNP gesteuerten Therapie wurden von **Dr. med. Christoph Wineken**, Kardiologe in Zürich, auch für den in der Praxis tätigen Arzt bestätigt.

Take-Home Message

- Die Verwendung kardialer Peptide zur Steuerung der medikamentösen Behandlung der Herzinsuffizienz führt zu einer deutlich verringerten Sterblichkeit und einem kürzeren Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz.
- Unter einer funktionierenden Therapie ist zu erwarten, dass das NT-proBNP sinkt.
- Die Verlaufskontrolle der Herzinsuffizienztherapie mit Hilfe von NT-proBNP ist von grosser Bedeutung sowohl für den Outcome der Therapie als auch für die Adhärenz des Patienten.

Interview mit Dr. med. Christoph Wineken

? Wie finden Sie die optimale Therapie für Ihre Herzinsuffizienz-Patienten?

Dr. Wineken: Unter einer funktionierenden Therapie ist zu erwarten, dass das NT-proBNP sinkt. Mein Ziel ist es im Sinne der Therapieoptimierung das NT-proBNP in den Normalbereich zu senken, wenn nötig unter Ausnutzung der zulässigen Höchstdosen der Medikamente. Auch wenn die Verlaufskontrolle des NT-proBNP noch nicht vergütet wird, hat sie aus meiner Sicht ein riesiges diagnostisches Potenzial.

? Welchen Nutzen hat die Verlaufskontrolle der Therapie durch NT-proBNP?

Dr. Wineken: Ich kann meinen Patienten beweisen, dass sie eine gute Therapie haben und dass es sinnvoll ist, die Tabletten einzunehmen. Viele Patienten bestätigen dies und sagen, dass sie z.B. bei sportlichen Betätigungen wieder leistungsfähiger geworden sind.

Wenn das NT-proBNP wiederum ansteigt, ist eine wichtige Frage: "Haben Sie Ihre Medikamente regelmässig eingenommen?"

Darüber hinaus kann ich immer wieder operative Eingriffe vermeiden. Einer meiner Patienten ist 56 Jahre alt und leidet an einer dilatativen Kardiomyopathie. Als er aus der Rehabilitation kam, hatte er eine Auswurfleistung von 35% mit einem NT-proBNP von 6'767 ng/l. Es wurde die Implantation eines Defibrillators und CRT diskutiert. Ich konnte die medikamentöse Therapie nochmals optimieren. Bei den weiteren Kontrollen sank der NT-proBNP-Wert auf 2'627 ng/l, jeweils drei Monate später auf 2'421 ng/l und zuletzt auf 2'286 ng/l, bei einer angestiegenen LV-EF von knapp 40%.

? Wie können Hausarzt und Kardiologe bei der Therapieoptimierung zusammen arbeiten?

Dr. Wineken: Die Hausärzte können die Verlaufskontrolle der Therapie mit Hilfe des NT-proBNP durchführen. Z.B. geht der Patient halbjährlich zum Kardiologen, der Hausarzt sieht ihn zwischenzeitlich und kann das NT-proBNP ebenfalls einmal überprüfen. Ich teile den Hausärzten die NT-proBNP-Werte ihrer Patienten mit und gebe eine konkrete Therapieempfehlung. Wenn die NT-proBNP-Werte stabil bleiben, reicht es auch aus, dass der Patient nur einmal im Jahr zu mir kommt. Wenn aber bei der Zwischenkontrolle beim Hausarzt eine Zacke nach oben auftritt, sollte der Patient rasch wieder vorgestellt werden. **Es ist sinnvoll und notwendig, dass der Hausarzt mit ein Auge auf die Therapie wirft. Der Patient soll zum Kardiologen, bevor Symptome auftreten.**

? Können durch diese Zwischenkontrollen beim Hausarzt Kosten im Gesundheitssystem gespart werden?

Dr. Wineken: Das Ziel einer jeden Therapie ist es auch, kardiale Dekompensationen mit erforderlichen Spitalaufenthalten zu vermeiden. Patienten mit gutem NT-proBNP werden sicher weniger hospitalisiert. Jede Hospitalisierung kostet letztendlich die Gemeinschaft aller Versicherten hohe Summen und steht in keinem Vergleich zu den Kosten einer Verlaufskontrolle mit NT-proBNP. Insofern ist die NT-proBNP Kontrolle ein sinnvolles Stück präventiver Medizin.

? Ein Vergleich der Werte aus dem Praxislabor mit denen des Grosslabors ist nur bei Roche möglich, denn der NT-proBNP Test des cobas h 232 POC Systems basiert auf demselben Enzym wie im NT-proBNP Elecsys Test des Grosslabors. Wie wichtig ist das?

Dr. Wineken: Gerade für die Therapieoptimierung und Verlaufskontrolle ist die Vergleichbarkeit der NT-proBNP-Werte wichtig. Nur so funktioniert die faktenbasierte Abstimmung zwischen Hausarzt, Kliniker und Kardiologe.

Literatur:

1. Gaggin HK et al. Heart failure outcomes and benefits of NT-proBNP-guided management in the elderly: results from the propective, randomized ProBNP outpatient tailored chronic heart failure therapy (PROTECT) study. J Card Fail 2012; 18:626-634
2. Komajda M, Follath F, Swedberg K et al. The EuroHeart failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in europe. Part 2: treatment. Eur Heart J 2003;24:464-474
3. Lee S, Stevens T, Sandberg S et al. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure. J Card Fail 2002;(:149-154
4. Pfisterer M et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy. JAMA 2009;301:383-392
5. Savarese G et al. Natriuretic Peptide-guided therapy in chronic heart failure: a Meta-analysis of 2686 patients in 12 randomized trials. PloS one 2013;8(3):e58287)

IMPRESSUM

Berichterstattung: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
Redaktion: Eleonore E. Droux
Unterstützt von: Roche Diagnostics (Schweiz) AG
© Aerzteverlag **medinfo** AG, Erlenbach