

# Zusammenfassung des Vortrag von Privat Dozent Dr. Michael Weber, Oberarzt der Abteilung für Kardiologie an der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, anlässlich der Veranstaltung Herzinsuffizienz am 07. Juni 2008:

## Anmerkung:

Die Zusammenfassung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und kann den Wortlaut des Vortrags nicht vollständig wiedergeben. Sollten Sie Fragen zu dem Thema haben, wenden Sie sich bitte an [info@kerckhoff-klinik.de](mailto:info@kerckhoff-klinik.de) oder an [m.weber@kerckhoff-klinik.de](mailto:m.weber@kerckhoff-klinik.de)

## Vortrag:

# Biomarker bei Herzinsuffizienz, welche Bedeutung haben sie heute in der Diagnostik und der Therapie von herzinsuffizienten Patienten. Aktueller Stand 2008.

## Zur Epidemiologie:

Prävalenz (Anzahl der Fälle) der Herzinsuffizienz liegt bei ca. 1-2% der Weltbevölkerung. Über 65jährige sind weitaus häufiger betroffen, hier liegt die Prävalenz bei 6-10%. Weltweit sind ca. 15. Mio. Menschen erkrankt (USA: 5 Mio., EU: 6,5 Mio., D: 2 Mio.)  
**Jährlich treten >1 Mio. Neuerkrankungen auf.**

## Diagnostisches Spektrum:

Biomarker (BNP und NT-proBNP) sind heute **ein Bestandteil** des diagnostischen Spektrum über welches man verfügt, um eine Herzinsuffizienz aber auch andere Erkrankungen des Herzens zu diagnostizieren.

Diagnostik bei Herzinsuffizienz:

- Anamnese
- Körperliche Untersuchung
- Elektrokardiogramm (EKG)
- Ggf. Röntgenthorax
- Echokardiographie
- Spiroergometrie, 6 min. Geh-Test
- Invasive Diagnostik (Rechtsherzkatheter (RHK), Linksherzkatheter (LHK))
- **Biomarker (natriuretische Peptide)**

## Was sind Biomarker (BNP, NT-pro BNP):

Chemisch gesehen ist BNP ein Peptid, bestehend aus 32 Aminosäuren. BNP fördert die

Natriumausscheidung in der Niere. Stoffe, die eine solche Wirkung haben, bezeichnet man allgemein als natriuretisch.

Das vor allem im Myokard der linken Herzkammer bei Überlastung und Überfüllung des Herzens ausgeschüttete Hormon BNP bewirkt die Ausscheidung von Flüssigkeit über die Niere und die Erweiterung von Blutgefäßen und reguliert so das Herz-Kreislauf-System.

## Was passiert:

Die Bestimmung der BNP/ NT-pro BNP -Spiegel im Blut wird zur Beurteilung der Herzschwäche (Herzinsuffizienz) und zur Abschätzung der Schwere anderer Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt. Die Halbwertszeiten der beiden Peptide sind unterschiedlich; NT-pro-BNP hat eine etwa 6mal längere Halbwertszeit wie BNP, daher liegt der Spiegel des NT-pro BNP im Blut auch wesentlich höher.

Mittlerweile gibt es zur Bestimmung des BNP / NT pro-BNP zahlreiche Assays verschiedener Hersteller, die vielfältig eingesetzt werden können (für beide Peptide gibt es unterschiedliche Nachweismethode).

## Welche Einflussfaktoren gibt es:

Negative Einflussfaktoren sind vor allem das Alter (Neuerkrankungsrate verdoppelt sich mit jedem Lebensjahrzehnt). Erstaunlicherweise haben Frauen höhere Werte als Männer, Patienten mit höherem Body-Mass-Index (Übergewichtigkeit) haben eher niedrigerer Werte als schlanke Patienten.

## Wann zeigt sich eine Erhöhung der Biomarker?

Ein Anstieg der Biomarker zeigt sich nicht nur bei einer Herzinsuffizienz (sowohl bei diastolischem wie auch bei systolischem Ursprung) sondern auch bei Vorhofflimmern, koronaren Herzkrankheiten, Myokardinfarkten, Herzklappenerkrankungen, Hypertropher Kardiomyopathie, Sepsis oder der Tako-Tsubo Kardiomyopathie einer häufige durch Stress ausgelösten Herzerkrankung, die vorwiegend bei Frauen auftritt.

Für die klinische Routine hat sich gezeigt, dass für den Nachweis einer Herzinsuffizienz zwischen BNP und NT pro-BNP keine wesentlichen Unterschiede bestehen.

Vergleichend lässt sich zeigen, dass, bei in der Echokardiographie nachgewiesener verminderter Funktion des linken Ventrikels, die Höhe der NT-proBNP/ BNP Serum-Konzentration deutlich ansteigt.

Gleiches gilt auch für die klinische Symptomatik, mit zunehmender klinischer Symptomatik findet man höherer BNP Spiegel im Blut der Patienten.

Studien zeigen, das BNP ein guter Prognosemarker für Patienten mit Herzinsuffizienz ist, hier die Val-HeFT Studie (2003).

Es wird deutlich, dass Patienten mit niedrigen BNP Werten das geringste Mortalitätsrisiko aufweisen, während Patienten mit hohen BNP Werten dagegen die schlechteste Prognose haben. Diese Daten sind in vielen Studien belegt.

Wichtig ist der diagnostische Einsatz von BNP/ NT-pro BNP in der Notfalldiagnostik bei Patienten mit dem Leitsymptom Dyspnoe (Luftnot).

Hier gibt es zwei grundlegende Studien (BNP Studie, mit BNP durchgeführt und die PRIDE Studie, mit NT-pro BNP durchgeführt), die nahezu identische Ergebnisse zeigen

Beide Studien zeigen einen extrem guten negativen prädiktiven Wert, in der Größenordnung von 90%, d. h. auf der Grundlage der Messwerte kann rückgeschlossen werden, ob ein Patient mit dem Leitsymptom Luftnot eine zugrundeliegende Herzerkrankung hat oder eine andere Ursache für die Luftnot verantwortlich ist.

Aus diesen Studien sind diagnostische Grenzwerte abgeleitet worden, die einen Rule out (Grenzwert, Herzinsuffizienz ist eher unwahrscheinlich) bzw. einen Rule In (Grenzwert, Herzinsuffizienz wahrscheinlich) festlegen. Die Grenzwerte liegen für das BNP bei 100 pg/ml (Rule Out) und bei 500 pg/ml (Rule In), für das NT-proBNP bei 300 pg/ml und dann altersabhängig für unter 50 Jahre bei 450 pg/ml, zw. 50-75 Jahren bei 900 pg/ml und über 75 Jahren bei 1800 pg/ml.

Dazwischen gibt es eine Graubereich, die durch andere diagnostische Maßnahmen (Faktoren) zusätzlich abgedeckt werden muss, um eine aussagekräftige Diagnose stellen zu können.

## Leitlinien der unterschiedlichen Gesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, European Society of Cardiology, American College of Cardiology, American heart Association (AHA))

### Übereinstimmend wurde festgelegt (Stand 2005):

BNP/NT-proBNP sind als diagnostische Marker bei Patienten mit dem Leitsymptom Dyspnoe(Luftnot) geeignet.

Sie finden ihre besondere Bedeutung als Ausschlusstest.

Die Bedeutung für die Therapie ist noch unklar und macht weitere Studien erforderlich.

Nach 2005 sind nun zahlreiche weitere Studien erfolgt und geben weiteren Aufschluss über die Bedeutung der Biomarker BNP und NT-proBNP. Hier kann heute gesagt werden, dass auch in der Therapie Biomarkern eine erhebliche Bedeutung zukommt. Die verschiedenen Studien (ALOFT, Val-HeFT, RALES, A-Heft), die über unterschiedlich lange Zeiträume ausgelegt waren, machen deutlich, dass die Anfangs- BNP-Konzentration im Blut der Patienten unter Behandlung(verschiedene Substanzen) deutlich abnimmt, während die Spiegel bei Patienten, die lediglich mit einem Placebo versorgt wurden kaum abnehmen.

Der geringe Anstieg von BNP/ NT-proBNP nach Beginn der Behandlung mit einem Betablocker passt zum häufiger auftretenden klinischen Bild, dass manche Patienten sich zunächst verschlechtern und erst dann eine klinische Besserung eintritt.

Man kann also sagen, dass die natriuretisch Peptide den klinischen Verlauf und auch den Einfluss der Therapie sehr genau widerspiegeln.

### Welcher Nutzen ergibt sich daraus für die Patienten?

Auch dazu gibt es heute Studien die den Nutzen für den Patienten deutlich unterstreichen.

Die STARS BNP Studie (2007 veröffentlicht) zeigt einen Vergleich zwischen BNP und klinisch gesteuerter Herzinsuffizienztherapie (2-armig), 220 Patienten wurden eingeschlossen, Einschlusskriterium waren Chronische HI, NYHA II-III; Primärer Endpunkt waren Cardiovasculärer Tod oder Rehospitalisierung.

Deutlich wird, dass die klinischen Ergebnisse in der BNP gesteuerten Gruppe im Vergleich zu der klinisch gesteuerten Gruppe besser waren.

Eine zweite Studie (BATTLE-SCARED, 2008 noch nicht veröffentlicht, aber auf ESC 2007 als Abstract vorgestellt) bestätigt diese Ergebnisse. Sie wurde 3-armig geführt: NT-proBNP gesteuert und die klinisch gesteuerte Herzinsuffizienztherapie, die wiederum in 2 Gruppen unterteilt wurde. Eine Gruppe wurde intensiviert klinisch gesteuert, d. h. die Patienten wurden nach regelmäßig abgegebenen Therapieempfehlungen weiterbehandelt, bei der zweiten Untergruppe wurden keine Therapieempfehlungen abgegeben. Primärer Endpunkt war der Tod des Patienten.

Auch hier zeigt sich die deutliche Überlegenheit der NT-proBNP gesteuerten Therapie vor der intensiviert klinisch gesteuerten Therapie und letztlich der Gruppe von Patienten, für die keine Therapieempfehlungen abgegeben wurden. Besonders deutlich wird dies auch im 2 Jahres Follow-up, die Mortalität der Patienten, die NT-proBNP therapiert wurden, ist signifikant geringer als die der Kontrollgruppen.

Einschränkend muss hier gesagt werden, dass in der Studie nur die Subgruppe der Patienten < 75 Jahren eingeschlossen wurde.

### **Kosteneffektivität:**

Weitere Studien erfassen die Kosteneffekte in der mit BNP/NT-proBN gesteuerten Therapie (Studie Basel, Basel (CH), Studie IMPROVE-CHF (Canada).

Den Studien ist zu entnehmen, dass die Behandlungskosten bei vergleichbarem klinischem Aufwand gesenkt werden konnten, d. h. die mit BNP/NT-proBN gesteuerten Therapien sind nicht nur effektiver für die Patienten sondern auch kosteneffektiver.

### **Zusammenfassung:**

- Die Biomarker BNP und NT-proBNP zeigen eine Erhöhung als Folge myokardialen Stresses
- Für die klinische Routine besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen BNP und NT-proBNP
- Es kommt ihnen eine besondere Bedeutung zum Ausschluss einer kardialen Ursache bei Patienten mit Dyspnoe zu
- Sie haben eine hohe prognostische Aussagekraft
- BNP/NT proBNP gesteuerte Herzinsuffizienztherapie ist anderen Therapien überlegen und kosteneffektiver
- Die Bedeutung neuer hochsensitiver Troponin Assays muss in diesem Zusammenhang evaluiert werden.

**Vielen Dank!**