

DMW

Deutsche Medizinische Wochenschrift

2017
142. Jahrgang
Seite 346–355

Sonderdruck

**Einsatzgebiete und
praktischer Nutzen
der kardialen
Marker BNP und
NT-proBNP**

*Andreas Luchner,
Stephan von Haehling,
Christian Holubarsch,
Till Keller, Fabian Knebel,
Christian Zugck, Ulrich Laufs*

Verlag und Copyright:
© 2017 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0016-5751

Nachdruck nur mit
Genehmigung des
Verlages

 **Thieme**

Einsatzgebiete und praktischer Nutzen der kardialen Marker BNP und NT-proBNP

Indications and Clinical Implications of the Use of the Cardiac Markers BNP and NT-proBNP

Autoren

Andreas Luchner¹, Stephan von Haehling², Christian Holubarsch³, Till Keller^{4,5}, Fabian Knebel⁶, Christian Zugck⁷, Ulrich Laufs⁸

Institute

- 1 Klinik für Innere Medizin I (Kardiologie, Angiologie, Nephrologie, Pneumologie, Internistische Intensivmedizin), Klinikum St. Marien, Amberg
- 2 Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität Göttingen, Göttingen
- 3 Park-Klinikum, Bad Krozingen
- 4 Goethe University Frankfurt, Department of Internal Medicine III, Division of Cardiology, Frankfurt am Main
- 5 German Centre for Cardiovascular Research (DZHK), Frankfurt am Main
- 6 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Campus Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin
- 7 Internistische Gemeinschaftspraxis Steiner Thor, Straubing
- 8 Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

Schlüsselwörter

BNP, NT-proBNP, natriuretische Peptide, Herzinsuffizienz, Übersichtsarbeit

Key words

BNP, NT-proBNP, natriuretic peptides, heart failure, review

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-117368>
 Dtsch Med Wochenschr 2017; 142: 346–355
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 0012-0472

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Ulrich Laufs
 Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin

IMED Geb. 41.1, Universitätsklinikum des Saarlandes
 Kirrberger Str. 100
 66421 Homburg/Saar
 ulrich.laufs@uks.eu

ZUSAMMENFASSUNG

Die B-Typ natriuretischen Peptide sind Marker der myokardialen Wandspannung. Sie werden in der Notfalldiagnostik zur Differenzialdiagnostik der Dyspnoe eingesetzt und ein normaler BNP- oder NT-proBNP-Wert schließt eine Herzinsuffizienz mit hoher Sicherheit aus. Neue Daten zeigen ihre Bedeutung für die Risikoprädiktion bei Patienten in verschiedenen Stadien der Herzinsuffizienz, aber auch in der Primärprävention. Eine durch natriuretische Peptide laborchemisch geführte Herzinsuffizienztherapie kann die Hochtitration der Herzinsuffizienztherapie verbessern. Dabei ist unter Therapie mit dem neuen Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor Sacubitril/Valsartan das NT-proBNP besser zur Verlaufskontrolle geeignet als BNP. Der folgende Artikel soll die aktuelle Studienlage zu den wichtigsten Anwendungsmöglichkeiten der B-Typ natriuretischen Peptide für das Schnittstellen-Management zwischen Klinik und Praxis zusammenfassen und erarbeitet klinische Empfehlungen zu ihrem Einsatz in der Patientenversorgung.

ABSTRACT

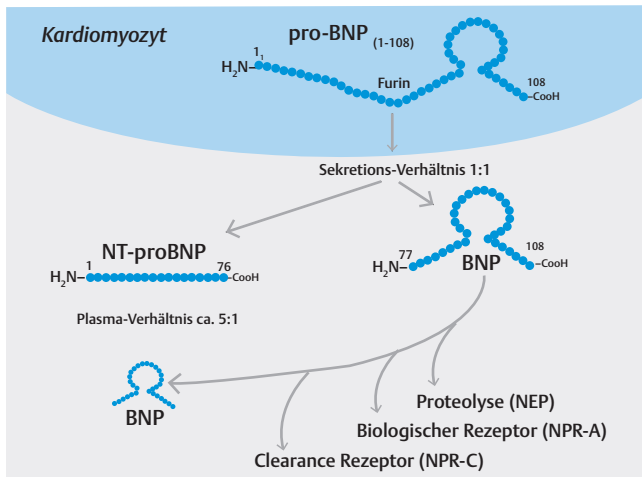
B-type natriuretic peptides are markers of myocardial wall stress. BNP or NT-proBNP are used for the differential diagnosis of acute dyspnoe where normal serum concentrations make a cardiac cause unlikely. New data show their importance for risk prediction in different stages of heart failure and in primary prevention. Natriuretic peptide guided therapy improves titration of heart failure medications. Compared to BNP, NT-proBNP is better suited during therapy with the new angiotensin-receptor-nepriylisin-inhibitor Sacubitril/Valsartan. This review article summarizes current data on the importance of B-type natriuretic peptides for the interface of ambulatory and hospital care and presents recommendations for their practical use in patient care.

Grundlagen

Kardiale Biomarker Bei erhöhter Belastung des Vorhof- und Kammermyokards wird in den Kardiomyozyten vermehrt proBNP gebildet. Dieses Vorläufermolekül wird in das biologisch aktive natriuretische Peptid BNP und das biologisch inaktive N-terminale Signalpeptid NT-proBNP, aufgespalten. BNP und NT-proBNP werden in äquimolarer Konzentration aus den Myozyten in das Blut sezerniert. Das BNP weist eine Halbwertszeit von ca. 20 min. auf. BNP wird durch einen Clearance-Rezeptor (NPR-C), die neutrale Endopeptidase (NEP 24.11, Nepriylisin) und renal eliminiert. Das

NT-proBNP weist eine deutlich längere Halbwertszeit von ca. 120 min auf und wird vorwiegend renal eliminiert (► **Abb. 1**). BNP und NT-proBNP eignen sich als kardiale Biomarker und weisen jeweilige spezifische Vorteile auf (► **Tab. 1**).

Determinanten der Plasmakonzentration Neben der Sekretion aus dem Herzmuskel werden die Plasmakonzentrationen von BNP und NT-proBNP durch nicht-kardiale Faktoren beeinflusst. U.a. werden bei älteren Personen und Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion [1, 2] höhere Plasmakonzentrationen gemessen, wohingegen bei adipösen Personen niedrigere Plasmakon-



► **Abb. 1** Synthese und Sekretion von BNP und NT-proBNP.

► **Tab. 1** Unterschiede zwischen BNP und NT-proBNP.

	Vorteil BNP	Vorteil NT-proBNP
Probenstabilität		bessere Stabilität bei Raumtemperatur
Messgenauigkeit		größere Messgenauigkeit der automatisierten Tests
Grenzwerte	ein Grenzwert für rule-in bzw. rule-out bei akuter Dyspnoe	Differenzierung der Grenzwerte nach Alter
Verlaufsmessung	engere Korrelation mit Füllungsdrucken	
Kovariable	geringerer Einfluss einer Niereninsuffizienz	Abschätzung der Effektivität einer ARNI-Therapie

zentrationen bestimmt werden [3]. Aufgrund der nicht-kardialen Einflussfaktoren und der Differenzierung der Grenzwerte nach klinischem Szenario unterscheidet sich der praktische Umgang mit den B-Typ natriuretischen Peptiden von Bluttests mit einfachen, dichotomen Grenzwerten.

B-Typ natriuretische Peptide zur Diagnose einer Herzinsuffizienz

Systolische Herzinsuffizienz Die B-Typ natriuretischen Peptide sind Marker für eine Herzinsuffizienz. Bei systolischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ventrikelfunktion sind ihre Plasmakonzentrationen bereits bei asymptomatischer Pumpstörung des Herzens erhöht und steigen mit zunehmendem Schweregrad der Pumpschwäche überproportional an. Da eine Blutprobe in vielen Situationen schneller verfügbar ist als eine Echokardiografie, haben die B-Typ natriuretischen Peptide einen Stellenwert, um bei Patienten mit unklarer Dyspnoe die Verdachtsdiagnose einer

► **Tab. 2** Grenzwerte der B-Typ natriuretischen Peptide im Praxis-szenario.

	Rule-out Herzinsuffizienz unwahrscheinlich	Rule-in Herzinsuffizienz möglich
BNP	< 35 pg/ml	> 35 pg/ml
NT-proBNP	< 125 pg/ml	> 125 pg/ml

Herzinsuffizienz auszuschließen. Dabei ermöglichen Biomarker keine ätiologische Zuordnung und ersetzen daher nicht die kardiologische Abklärung und eine Echokardiografie.

Akute Herzinsuffizienz Die diagnostische Wertigkeit von BNP und NT-proBNP zur Diagnose einer akuten kardialen Dekompensation wurde in großen Studien untersucht [4–12]. Beispielsweise erreichte das BNP in der Breathing-Not-Propriety (BNP)-Studie [4] bei Patienten mit akuter Luftnot eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 76% für die korrekte Diagnose einer akuten Herzinsuffizienz bei einem diagnostischen Grenzwert von 100 pg/ml. Dabei übertrafen die B-Typ natriuretischen Peptide eine alleinige klinische Einschätzung [4, 5, 7, 9].

Empfehlungen der Leitlinien Die B-Typ natriuretischen Peptide haben sich auch in der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) von 2016 [13] etabliert. Darin wird empfohlen, bei V. a. akute Herzinsuffizienz ein natriuretisches Peptid (BNP, NT-proBNP oder MR-proANP) zu bestimmen (Klasse-1-Empfehlung, Evidenzgrad A), um eine nicht kardiale Genese schnell auszuschließen. Bei V. a. chronische Herzinsuffizienz wird ein Stellenwert vor allem in der Ausschlussdiagnostik gesehen, da bei negativem Testergebnis eine Herzinsuffizienz aufgrund des hohen negativ prädiktiven Wertes auch ohne Echokardiografie nahezu ausgeschlossen werden kann. Die Bestimmung eines natriuretischen Peptids ersetzt natürlich nie Anamnese, klinische Untersuchung und EKG.

Praxis- vs. Notfallszenario Bei der praktischen Anwendung der B-Typ natriuretischen Peptide ist zwischen einem stabilen Szenario mit Herzinsuffizienzverdacht aufgrund einer chronischen Dyspnoe („Praxis-szenario“) und einem Szenario mit akuter Dyspnoe („Notfallszenario“) zu differenzieren. Dabei gelten für BNP und NT-proBNP entsprechend ihrer unterschiedlichen Molekülstruktur und Halbwertszeit unterschiedliche Grenzwerte.

Grenzwerte im Praxis-szenario Bei dem chronischen „Praxis-szenario“ (► **Tab. 2**) liegt der Grenzwert für BNP bei 35 pg/ml und für NT-proBNP bei 125 pg/ml und entspricht damit der oberen Grenze des Normalbereiches gesunder Probanden ohne Herzerkrankung. Bei BNP < 35 pg/ml oder NT-proBNP < 125 pg/ml ist eine Herzinsuffizienz unwahrscheinlich und nach den Leitlinien keine weitere Herzinsuffizienzdiagnostik erforderlich [13].

Grenzwerte im Notfallszenario Bei dem „Notfallszenario“ (► **Tab. 3**) liegen die Grenzwerte höher. Sie werden zusätzlich in einen unteren „Ausschlussgrenzwert“ („rule-out“) und einen oberen „Einschlussgrenzwert“ („rule-in“) differenziert [13]. Dabei liegt der untere „Rule-out“-Grenzwert von BNP bei 100 pg/ml und der obere „Rule-in“-Grenzwert bei 400 pg/ml. Für NT-proBNP

► **Tab. 3** Grenzwerte der B-Typ natriuretischen Peptide im Notaufnahmeszenario (akute Dyspnoe).

	Rule-out akute Herzinsuffizienz unwahrscheinlich	Graubereich	Rule-in akute Herzinsuffizienz wahrscheinlich
BNP	< 100 pg/ml	100 – 400 pg/ml	> 400 pg/ml
NT-proBNP, < 50 Jahre	< 300 pg/ml	300 – 450 pg/ml	> 450 pg/ml
NT-proBNP, > 50 Jahre	< 300 pg/ml	300 – 900 pg/ml	> 900 pg/ml
NT-proBNP, > 75 Jahre	< 300 pg/ml	300 – 1800 pg/ml	> 1800 pg/ml

liegt der untere „Rule-out“-Grenzwert bei 300 pg/ml. Der obere „Rule-in“-Grenzwert für NT-proBNP steigt mit zunehmendem Alter an und liegt

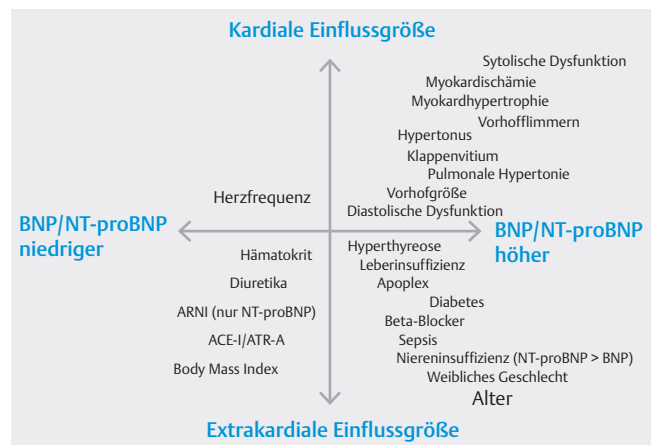
- in der Altersgruppe unter 50 Jahre bei 450 pg/ml,
- in der Altersgruppe zwischen 50 – 75 Jahre bei 900 pg/ml und
- in der Altersgruppe über 75 Jahre bei 1800 pg/ml.

Diese Differenzierung erlaubt es, bei Unterschreitung des unteren Grenzwertes eine akute Herzinsuffizienz mit größtmöglicher Sicherheit auszuschließen („rule-out“) und bei Überschreitung des oberen Grenzwertes mit größtmöglicher Sicherheit anzunehmen („rule-in“) [5, 7, 8]. Liegt das Messergebnis im Graubereich zwischen dem unteren „Rule-out“- und dem oberen „Rule-in“-Grenzwert, dann liegt i. d. R. eine kardiale Belastung vor, aber nicht notwendigerweise eine akute kardiale Dekompensation. Es besteht eine mit ansteigendem Lebensalter zunehmende Spreizung zwischen dem unteren Rule-out- und dem oberen Rule-in-Grenzwert. Diese reflektiert sowohl den mit dem Alter ansteigenden Normalbereich als auch die mit dem Alter zunehmenden Effekte anderer Einflussgrößen.

Andere Formen der Herzinsuffizienz In jüngerer Zeit wurden erhöhte B-Typ-natriuretische Peptide als erkrankungsdefinierendes Einschlusskriterium zur Teilnahme an pharmakologischen Herzinsuffizienzstudien benutzt, unter anderem an der TOPCAT und der PARADIGM-Studie. Neben der systolischen Form der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion („Heart Failure with reduced Ejection Fraction“, HFrEF) existiert auch eine Form mit erhaltener systolischer Funktion (Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFpEF). HFpEF stellt ebenfalls eine häufige Ursache von Belastungsdyspnoe dar und geht mit erhöhten Plasmakonzentrationen der B-Typ natriuretischen Peptide einher. Das Ausmaß der Erhöhung korreliert mit den Füllungsdrücken, der linksventrikulären Hypertrophie und der Vorhofgröße [14, 15], bleibt aber insgesamt hinter der systolischen Herzinsuffizienz zurück.

Fazit für die Klinik

- Bei Patienten mit unklarer Dyspnoe besitzen BNP und NT-proBNP zusätzlich zur klinischen Einschätzung einen additiven Nutzen für die Diagnose einer Herzinsuffizienz. Bei der Verwendung von BNP und NT-proBNP soll nach dem Szenario „Akute Dyspnoe“ oder „Chronische Dyspnoe“ differenziert werden, weil sich die Grenzwerte dieser Szenarien unterscheiden.



► **Abb. 2** Effektrichtung und -größe kardialer und extrakardialer Einflussgrößen auf die B-Typ natriuretischen Peptide.

- Ein normaler BNP- oder NT-proBNP-Wert schließt eine Herzinsuffizienz weitgehend aus.
- Ein sehr hoher BNP- oder NT-proBNP-Wert weist auf eine Herzinsuffizienz hin.

B-Typ natriuretische Peptide als prognostische Marker in Risikokollektiven

Die B-Typ natriuretischen Peptide sind Prädiktoren des globalen kardiovaskulären Risikos (► **Abb. 2**). Sie korrelieren mit

- dem klinischen Schweregrad der Herzinsuffizienz,
- der linksventrikulären Ejektionsfraktion sowie
- der linksventrikulären Masse,
- Vorhofgröße,
- diastolischer Funktion,
- Herzfrequenz,
- Vorhofflimmern,
- systolischem Blutdruck,
- Niereninsuffizienz und
- Diabetes.

Frühe Risikomarker Die B-Typ natriuretischen Peptide sind ein Marker für myokardiale Maladaptationen, noch bevor eine objektiv anderweitig messbare Pathologie erreicht wird. Weitere messbare Faktoren sind z. B. systolische Dysfunktion mit Unter-

schreitung einer EF-Grenze und manifeste Hypertrophie mit Überschreitung einer Grenz-LV-Masse. Sie integrieren das Risiko dieser einzelnen Faktoren in eine singuläre Messung und ermöglichen so eine Risikobewertung, die über die Pumpfunktion oder das klinische Krankheitsstadium hinausgeht. Der prognostische Wert der B-Typ natriuretischen Peptide wurde in einer Reihe von akuten und chronischen Szenarien bestätigt.

Akute Dekompensation Im Rahmen einer akuten Dekompensation bei Herzinsuffizienz besitzen die B-Typ natriuretischen Peptide neben ihrem diagnostischen Nutzen auch eine prognostische Aussagekraft hinsichtlich Überlebenswahrscheinlichkeit [8] und Rehospitalisierungsrate [16]. Der Vorhersagewert zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung nach klinischer Rekompensation ist höher als bei Krankenhausaufnahme. Beispielsweise wurde für BNP gezeigt, dass bei einer Serumkonzentration > 350 pg/ml zum Zeitpunkt der Entlassung die Ereignisrate nach 6 Monaten ca. 80 % betrug. Im Gegensatz dazu betrug die Ereignisrate bei einer Konzentration < 350 pg/ml lediglich 13 % [16, 17].

Chronische Herzinsuffizienz Auch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz besitzen die B-Typ natriuretischen Peptide eine relevante prognostische Aussagekraft [18–20]. Vergleichende Messungen für BNP und NT-proBNP wurden u. a. bei 3916 Patienten mit Herzinsuffizienz (linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] < 40 %) in der Val-HEFT-Studie durchgeführt. BNP und NT-proBNP korrelierten mit

- Alter,
- LVEF,
- linksventrikulärem enddiastolischen Durchmesser und der
- glomerulären Filtrationsrate.

Statistisch gesehen waren BNP und NT-proBNP die besten unabhängigen Marker für Mortalität und Hospitalisierung [21]. Das Ausmaß der Veränderung im zeitlichen Verlauf war unabhängig von der Therapie mit der Morbidität und Mortalität der Herzinsuffizienz korreliert [22]. Auch bei nicht pharmakologischen „Device-Studien“ werden die B-Typ natriuretischen Peptide zunehmend als Verlaufsparemeter der Herzinsuffizienz herangezogen, u. a. zur Beurteilung der Effektivität einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT), z. B. in der MADIT-CRT- und der CARE-HF-Studie.

Akutes Koronarsyndrom Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) besitzen die B-Typ natriuretischen Peptide ebenfalls einen prognostischen Nutzen [23, 24]. Dabei besteht der prognostische Stellenwert auch unabhängig von Troponin [25] und von der linksventrikulären Ejektionsfraktion [26, 27]. Patienten mit erhöhten natriuretischen Peptiden profitieren besonders von einer frühen Revaskularisation [28, 29]. Bei einem ACS zeigt das NT-proBNP im Verlauf den Erfolg der Reperfusion und die langfristige Prognose an [30].

Auch bei stabiler KHK besitzen die B-Typ natriuretischen Peptide einen prognostischen Wert. In den großen Studien PEACE [31] und HOPE [32] zeigten die natriuretischen Peptide einen inkrementellen prognostischen Wert für Endpunkte und Mortalität zusätzlich zu den traditionellen Risikofaktoren.

Herzinsuffizienz vorbeugen Bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko sind B-Typ natriuretische Peptide nicht nur prognostisch relevant, sondern bieten auch einen therapeutischen Ansatz: Sie können Patienten identifizieren, bei denen

durch eine frühzeitige Therapie eine Herzinsuffizienz verhindert werden kann [33]. Dies ist insbesondere für Patienten mit Diabetes mellitus dokumentiert [34, 35]. Ein prognostischer Nutzen für BNP und NT-proBNP wurde u. a. auch beobachtet bei

- unselektionierten Notaufnahmepatienten,
- bei arterieller Hypertonie,
- bei kardiotoxischer Chemotherapie,
- Sepsis,
- Schlaganfall,
- HIV und
- rheumatologischen Erkrankungen.

Fazit für die Klinik

- BNP und NT-proBNP sind potente Risikoprädiktoren bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko oder kardiovaskulärer Erkrankung.
- Bei dekompensierter Herzinsuffizienz besitzen BNP und NT-proBNP zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung einen besonders hohen Vorhersagewert für die Rehospitalisierung.
- Bei akutem Koronarsyndrom ist die prognostische Aussagekraft von BNP und NT-proBNP unabhängig vom Troponin-Wert.
- Bei erhöhtem kardiovaskulären Risiko können mithilfe der B-Typ natriuretischen Peptide diejenigen Personen identifiziert werden, die besonders von einer kardioprotektiven Therapie profitieren.

B-Typ natriuretische Peptide als Risikoprädiktoren in der Bevölkerung

Patienten ohne Herzerkrankung Die B-Typ natriuretischen Peptide etablieren sich zunehmend auch als Risikoprädiktoren bei Individuen ohne bekannte oder manifeste Herzerkrankung. Die Konzentrationsbereiche sind hier entsprechend niedriger. Beispiele für bevölkerungsbasierte Langzeituntersuchungen sind u. a. die

- Olmstedt county-Studie aus den USA [36, 37],
- die PREVEND-Studie aus den Niederlanden [38],
- die Kopenhagen-Studie aus Dänemark [39],
- der KIH-Studie aus Finnland [40] und
- die KORA-Studie aus Deutschland [41].

Beispielsweise war in der PREVEND-Studie bei 8383 Probanden mit einem mittleren Lebensalter von 49 Jahren und einem mittleren Follow-up von 7,5 Jahren eine Verdoppelung des NT-proBNP mit einer 22 % Steigerung des Mortalitätsrisikos assoziiert [38]. Zusätzliche Untersuchungen weisen darauf hin, dass erhöhte B-Typ natriuretische Peptide nicht nur die Sterblichkeit vorhersagen, sondern auch z. B. das Risiko für Schlaganfall (Heinz Nixdorf Recall-Studie, Rotterdam-Studie), für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie (ARIC-Studie), die Entwicklung eines abdominalen Aortenaneurysmas (ARIC-Studie), die Entwicklung einer Demenz oder für Koronarkalk (Dallas-Heart-Studie).

Derzeit entsteht mithilfe einer internationalen Kooperation, der Natriuretic Peptides Studies Collaboration (NPSC), eine Metaanalyse mit Datensätzen von über 90 000 Probanden aus der

Bevölkerung, mit der die kardiovaskuläre Risikoprädiktion durch die B-Typ natriuretischen Peptide möglichst genau kalibriert und mit traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Cholesterin, verglichen wird.

Zusammenfassend weisen die epidemiologischen Studien darauf hin, dass die B-Typ natriuretischen Peptide schon in niedrigeren Konzentrationsbereichen und auch bei Individuen ohne bekannte oder manifeste Herzerkrankung ein starker prognostischer Marker des langfristigen kardiovaskulären Risikos sind. Damit könnte ein erhöhtes BNP oder NT-proBNP bei Individuen mit sonst nicht erkennbar erhöhtem kardiovaskulärem Risiko eine primärpräventive Behandlung, z. B. mittels ACE-Hemmer oder AT-Rezeptorblocker nahelegen. Eine Messung der B-Typ natriuretischen Peptide ermöglicht damit eine integrative Bewertung des kumulativen kardiovaskulären Risikos. Eine Schwierigkeit besteht darin, dass die B-Typ natriuretischen Peptide stark von Alter und Geschlecht abhängig sind und die Risikoerhöhung kontinuierlich ansteigend ist. Die B-Typ natriuretischen Peptide werden in Zukunft eine zunehmende Bedeutung für die kardiovaskuläre Risikostratifikation in der kardiovaskulären Primärprävention gewinnen.

Fazit für die Klinik

- In der Allgemeinbevölkerung liegt die Plasmakonzentration der B-Typ natriuretischen Peptide in einem weit niedrigeren Konzentrationsbereich als bei manifest herzkranken Personen.
- Erhöhte Werte der B-Typ natriuretischen Peptide zeigen ein erhöhtes Risiko für Sterblichkeit sowie für einen Schlaganfall, eine arterielle Hypertonie, ein abdominelles Aortenaneurysma, eine Demenz oder Koronarkalk an.
- Die B-Typ natriuretischen Peptide zeigen ein langfristiges kardiovaskuläres Risiko schon innerhalb des normalen Konzentrationsbereiches an.
- B-Typ natriuretischen Peptide bekommen einen zunehmenden Stellenwert für die kardiovaskuläre Risikostratifikation in der Primärprävention.

B-Typ natriuretische Peptide zur Therapiesteuerung bei Herzinsuffizienz

Studienlage Da die B-Typ natriuretischen Peptide eng mit der Symptomatik und Prognose korrelieren, besitzen sie das Potenzial für eine Steuerung der Herzinsuffizienztherapie [42–44]. Zu dem Nutzen einer BNP geführten Herzinsuffizienztherapie finden sich allerdings sowohl neutrale als auch positive Studienergebnisse.

- In der multizentrischen TIME-CHF-Studie wurden 499 Patienten über 60 Jahre mit systolischer Herzinsuffizienz in eine Gruppe mit NT-proBNP-geführter Therapie und eine Kontrollgruppe randomisiert. Es zeigte sich kein Effekt auf den primären Endpunkt (Überleben ohne Hospitalisierung nach 18 Monaten und Lebensqualität), aber mit 62 vs. 72% ein Effekt zugunsten der NT-proBNP geführten Gruppe hinsichtlich der Herzinsuffizienzhospitalisierung. Ein prognostischer Nutzen wurde in der Subgruppe der Patienten unter 75 Jahre beobachtet [45].

- In der BATTLESCARRED-Studie verlängerte eine NT-proBNP-gesteuerte Herzinsuffizienzbehandlung das Überleben im Vergleich zu einer regulären Betreuung, allerdings nicht im Vergleich mit einer intensivierten klinischen Betreuung ohne Biomarker. Der Vorteil der NT-proBNP Steuerung zeigte sich insbesondere bei Patienten < 75 Jahre [46].
- Ähnliche Befunde berichtet eine multizentrische Studie aus 8 Wiener Krankenhäusern [47]. Der primäre Endpunkt, Überleben ohne Herzinsuffizienzhospitalisierung, war über einen Nachbeobachtungszeitraum von 18 Monaten am seltensten bei NT-proBNP gestützter Therapie (37%) eingetreten, am zweithäufigsten bei multidisziplinärer Therapie (50%) und am häufigsten unter Standardtherapie (65%).
- Ein positives Ergebnis wurde in der PROTECT-Studie [48] berichtet. 151 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz ($EF_{\mu} < 40\%$) wurden auf eine BNP geführte Herzinsuffizienztherapie mit dem Ziel einer Senkung des NT-proBNP auf unter 1000 mg/ml oder eine Kontrollgruppe randomisiert. Nach einer Beobachtungszeit von 10 Monaten zeigte sich eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen in dem NT-proBNP Arm (58 vs. 100 Ereignisse). Auch die Endpunkte Herzinsuffizienz, Hospitalisierung und Verschlechterung der Herzinsuffizienz waren reduziert. Die Biomarker-gesteuerte Therapie war mit einer Verbesserung der Lebensqualität und der linksventrikulären Ejektionsfraktion vergesellschaftet.

Unterschiedliche Therapieeffekte Die Effekte der unterschiedlichen medikamentösen Therapien bei Herzinsuffizienz sind nicht uniform. Diuretika senken im Rahmen einer kardialen Rekompensation die Plasmakonzentrationen von BNP binnen weniger Stunden, die von NT-proBNP (wegen der längeren HWZ) binnen mehrerer Stunden. ACE-Hemmer, Sartane und MRA-Antagonisten senken die Plasmakonzentrationen entsprechend ihrer vor- und nachlastsenkenden sowie antihypertrophen Wirkung auf das Myokard. Im Gegensatz dazu stehen die augenscheinlich paradoxen Effekte der Betablocker, welche die Konzentrationen der B-Typ natriuretischen Peptide (auch im Langzeitverlauf) steigern [49], obwohl die Herzinsuffizienz günstig beeinflusst wird. Pathophysiologisch liegen diesem Effekt die Rückkoppelung des sympathoadrenergen Systems mit dem natriuretischen Peptidsystem zugrunde. Hierzu gehören

- die Reduktion suppressiver Effekte auf die BNP-Synthese durch Blockade des myokardialen Betarezeptors,
- die Umleitung sympathoadrenerger Stimuli von Beta auf Alpharezeptoren mit konsekutiver Begünstigung der BNP-Synthese und mRNA-Stabilität und
- die verminderte Aktivität des Clearance-Rezeptors NPR-C Rezeptor [50].

BNP-geführte Dosierung Grundsätzlich sollte eine Herzinsuffizienztherapie immer durch eine stufenweise Titration auf maximal tolerable und studienprobierte Zieldosen optimiert werden. Bemerkenswerterweise wurde in allen o. g. Studien beobachtet, dass die Herzinsuffizienztherapie in den BNP-geführten Studiengruppen am höchsten titriert wurde. Damit stellt sich auch die Frage, ob eine BNP geführte Herzinsuffizienztherapie sicher und für den Patienten tolerabel ist. Dieser Frage wurde in einer Sub-

analyse der o. g. TIME-CHF-Studie nachgegangen. Dabei fand sich, dass die Nebenwirkungsrate der BNP geführten Therapie trotz höherer Titration der Herzinsuffizienztherapie mit der symptomorientierten Therapie vergleichbar ist [51], sodass diesbezüglich keine Sicherheitsbedenken bestehen. Im Falle steigender B-Typ natriuretischer Peptide sollte nach kardialen (z. B. Ischämie, Vorhofflimmern, Blutdruckanstieg) und extrakardialen Ursachen (z. B. Verschlechterung einer Niereninsuffizienz, Hyperthyreose) gesucht werden.

Mögliche Senkung der Gesamtmortalität Die Frage, ob eine BNP-geführte Therapie in der Lage ist, die Mortalität herzinsuffizienter Patienten günstig zu beeinflussen, kann mithilfe der o. g. kleinen Einzelstudien nicht sicher beantwortet werden. Aus diesem Grund wurden Metaanalysen durchgeführt, welche die Daten der verfügbaren Originalstudien zusammenfassen. Dabei wurde z. B. für eine BNP-geführte Therapie eine relative Risikoreduktion von 19% errechnet und für eine NT-proBNP-geführte Therapie eine relative Risikoreduktion von 28% [52]. Insgesamt scheint die durch BNP-geführte Therapie damit einen positiven Effekt auf die Gesamtmortalität herzinsuffizienter Patienten zu haben.

Fazit für die Klinik

- Eine durch B-Typ natriuretische Peptide BNP geführte Herzinsuffizienztherapie kann die Hochtitration der Herzinsuffizienztherapie verbessern.

Praktische Aspekte der Wiederholungsmessungen der B-Typ natriuretischen Peptide

Intervall und Häufigkeit unklar Aus den Daten zur Therapiesteuerung ergibt sich ein praktischer Nutzen von Wiederholungsmessungen der B-Typ natriuretischen Peptide bei herzinsuffizienten Patienten. Insbesondere war in den zitierten Studien zu beobachten, dass durch Wiederholungsmessungen eine bessere Titration der Herzinsuffizienztherapie gelingt. Nachdem sich die dazu durchgeführten Studien in ihrem Design aber stark unterschieden, bleibt das zeitlich optimale Intervall zwischen den Wiederholungsmessungen und der anzustrebende Zielwert noch unklar. Bezüglich des Intervalls zwischen den Wiederholungsmessungen variierten die Studienprotokolle zwischen einer täglichen Heimmessung in der HABIT-Studie [53] über eine initial 14-tägige Messung [47] bis hin zu Messungen etwa alle 3 Monate in der STARS-BNP-Studie [44], der BATTLESCARRED-Studie [46] und der aktuell laufenden GUIDE-IT-Studie. Auch während des stationären Aufenthaltes wurden sehr unterschiedliche Konzepte angewendet, sodass die Häufigkeit der Messungen hier eine klinisch-individuelle Entscheidung bleibt.

Schwankungsbreite der Messwerte Bei der Interpretation von Verlaufskontrollen ist die Variabilität der Messung der B-Typ natriuretischen Peptide zu berücksichtigen. Geringe Schwankungen der Plasmawerte sind klinisch kaum zu verwerten. Auch bei Gesunden variieren die Werte bei wiederholten Messungen [54]. Das Delta wiederholter Messungen nach einem Akutereignis besitzt eine unabhängige prognostische Aussagekraft. Dabei hat ein 30%-Anstieg oder -Abfall des Plasmawertes den höchsten

prognostischen Wert [55]. Verwertbare Änderungen der Plasmakonzentrationen, die also einen echten „Abfall“ oder „Anstieg“ beim Patienten mit Herzinsuffizienz bedeuten, sollten daher deutliche Änderungen umfassen, also etwa eine Änderung um 20–30% [52, 56].

Zielwert Bezüglich des anzustrebenden Zielwertes ist ein BNP-Wert von unter 100 pg/ml eine plausible Größe [44]. Für NT-proBNP variierten die Zielwerte erheblich von 400 pg/ml bzw. 800 pg/ml bei Patienten unter bzw. über 75 Jahren in der TIME-CHF-Studie [57], über 1000 pg/ml in der Studie von Januzzi et al. [48], 1300 pg/ml in der BATTLESCARRED-Studie [46] bis hin zu 2200 pg/ml in der Studie von Berger et al. [47].

Therapiesteuerung unter Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor BNP wird durch Nepriylsin metabolisiert, wohingegen das NT-proBNP kein Nepriylsin-Substrat darstellt. In der Konsequenz reflektiert die BNP-Serumkonzentration unter dem Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) Sacubitril/Valsartan sowohl den Therapieeffekt auf die kardiale Sekretion (Reduktion) als auch die hemmende Wirkung von Sacubitril/Valsartan auf die Metabolisierung des BNP (Steigerung). Dies gilt nicht für NT-proBNP, welches nicht von Nepriylsin abgebaut wird und dessen Metabolismus deshalb von Sacubitril/Valsartan nicht gebremst wird. NT-proBNP ist deswegen im Unterschied zu BNP zur Verlaufskontrolle der Herzinsuffizienz unter Sacubitril/Valsartan geeignet [58, 59].

Fazit für die Klinik

- Serielle Bestimmungen der B-Typ natriuretischen Peptide können eine Entscheidungshilfe für die individuelle Dosisanpassung der Herzinsuffizienztherapie sein.
- Für eine durch B-Typ natriuretische Peptide geführte Herzinsuffizienztherapie sind ein BNP von unter 100 pg/ml oder ein NT-proBNP von unter 1000 pg/ml geeignete Zielgrößen. Dieses Ziel kann etwa bei jedem dritten Patienten mit Herzinsuffizienz erreicht werden.
- Bei seriellen Messungen ist ein „Abfall“ oder „Anstieg“ der B-Typ natriuretischen Peptide erst ab einer Änderung von 30% gegenüber dem Ausgangswert relevant.
- Unter Therapie mit dem neuen ARNI Sacubitril/Valsartan ist das NT-proBNP besser zur Verlaufskontrolle geeignet als BNP.

B-Typ natriuretische Peptide für das Schnittstellenmanagement bei herzinsuffizienten Patienten

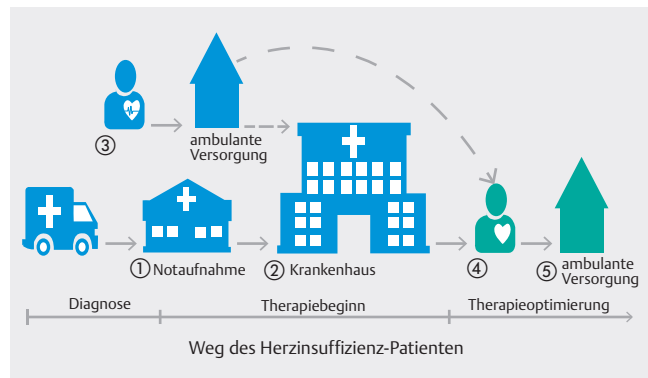
Schnittstelle: Notaufnahme – Station Die Höhe der kardialen Biomarker BNP und NT-proBNP ist prognostisch relevant. Neben der Höhe ist auch der zeitliche Verlauf eines Abfalls bzw. Anstiegs eine wichtige Zusatz-Information mit potenzieller therapeutischer Konsequenz. An den Schnittstellen zwischen den behandelnden Einrichtungen kann die Mitteilung der Höhe der natriuretischen Peptide hilfreich sein und die Behandlungsqualität verbessern. In den Notaufnahmen werden die kardialen Biomarker regelhaft bestimmt. Insbesondere bei Patienten mit akuter Dyspnoe und V. a. akute Herzinsuffizienz kann die Bestimmung von BNP und NT-

proBNP hilfreich sein und wird in der aktuellen Herzinsuffizienzleitlinie der ESC explizit empfohlen [13]. Durch den hohen negativ prädiktiven Wert (Ausschluss Herzinsuffizienz bei nicht erhöhtem BNP/NT-proBNP) kann eine akute Herzinsuffizienz weitgehend ausgeschlossen werden. Umgekehrt kann bei erhöhten Werten eine zielgenaue kardiologische Diagnostik initiiert werden. Die Nennung des BNP/NT-proBNP-Wertes im Arztbrief bei der Verlegung aus der Notaufnahme objektiviert in diesem Szenario die Ausschlussdiagnose Herzinsuffizienz. Im Falle von stark erhöhten natriuretischen Peptiden triggert diese Information die weitere kardiologische Abklärung.

Schnittstelle: Intensivstation – Normalstation Patienten, die mit Dyspnoe bei akuter Herzinsuffizienz oder akuter Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz aufgenommen werden, werden oft auf einer Intensivstation rekompensiert (Inotropika, Vasodilatoren, ECMO, etc.). Dies führt zu einer oft dramatischen Abnahme der BNP/NT-proBNP-Werte im kurzfristigen Verlauf. Eine Kontrolle der natriuretischen Peptide nach Rekompensation und vor Weiterverlegung auf die Normalstation kann zum einen eine Rückversicherung (für die Ärzte, aber auch für den Patienten) bedeuten und kann als Ausgangswert für die weitere Intensivierung der Herzinsuffizienztherapie dienen.

Schnittstelle: Krankenhaus – ambulante Medizin Ziel der weiteren Betreuung von Patienten mit Herzinsuffizienz auf der Normalstation ist die Intensivierung der Herzinsuffizienzmedikation mit einer Steigerung der ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten und der Betablocker auf die entsprechenden Zieldosierungen. Ein Rückgang des BNP/NT-proBNP-Wertes unter Therapie ist grundsätzlich günstig und dokumentiert einen Behandlungserfolg. Für den Entlassungsbrief sind Textbausteine hilfreich, in denen standardmäßig die wichtigsten Angaben zur Genese und dem Stadium der Herzinsuffizienz enthalten sind (z. B. „chronische Herzinsuffizienz auf dem Boden einer dilatativen post-myokarditischen Kardiomyopathie, NYHA II, EF 35 %, rekompensiertes Körpergewicht 72 kg, NT-proBNP 1098 pg/ml“). Diese Informationen zur Klinik, Genese, Hämodynamik, Trockengewicht und dem Biomarkerlevel (nach Rekompensation) sind für eine Verlaufsbeurteilung wichtig. Die natriuretischen Peptide könnten sich als valider Langzeitparameter für die Qualität und Intensität der Herzinsuffizienzmedikation entwickeln, ähnlich dem „HbA_{1c}“ bei der Langzeitbeurteilung der Therapie des Diabetes mellitus. Sinnvolle Zielwerte sind ein BNP < 100 pg/ml oder ein NT-proBNP < 1000 pg/ml.

Schnittstelle: Ambulante Medizin – Krankenhaus In nicht kardiologischen ambulanten Einrichtungen und Praxen fällt die Diagnosestellung „Herzinsuffizienz“ oft schwer, vor allem, wenn keine zeitnahe echokardiografische Abklärung möglich ist. Hier bietet es sich an, entsprechend der aktuellen Leitlinien das BNP/NT-proBNP zu bestimmen. Bei erhöhten Werten sollte eine weitere kardiologische Abklärung erfolgen. Die Höhe des Biomarkers kann für den weiter behandelnden Kardiologen im Krankenhaus als Orientierung dienen (► **Abb. 3**). Fallende Spiegel im Verlauf sind eine Bestätigung einer erfolgreichen Therapie. Auch in kardiologischen Praxen kann die Verlaufsbeobachtung und das Therapiemonitoring durch die Bestimmung der natriuretischen Peptide optimiert werden, insbesondere bei Patienten mit Linksschenkelblock und/oder bekannt höhergradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion (► **Abb. 4**). Eine weitere



► **Abb. 3** Schnittstellen im Behandlungsweg des herzinsuffizienten Patienten mit Potenzial für die B-Typ natriuretischen Peptide.

Schnittstelle sind onkologische Patienten, bei denen es im Rahmen der Chemotherapie zu kardiotoxischen Nebenwirkungen kommen kann. Hier stellen ansteigende natriuretische Peptide ein wichtiges Warnsignal dar.

Fazit für die Klinik

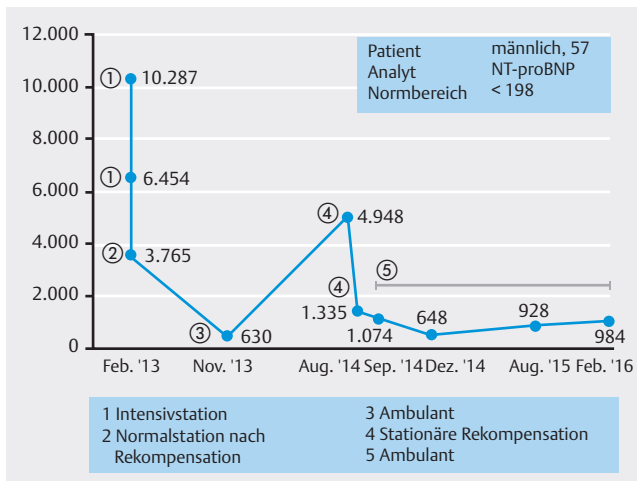
- Bei der Krankenhausentlassung des herzinsuffizienten Patienten sollte neben der aktuellen Medikation und dem Entlassgewicht auch der BNP bzw. NT-proBNP-Wert kommuniziert werden.

Rationaler Einsatz der B-Typ natriuretischen Peptide

Der Einsatz von B-Typ natriuretischen Peptiden verursacht Kosten, muss rational erfolgen und bedarf der individuellen Abwägung (► **Tab. 4**). Durch ihre Alleinstellung für die Diagnosestellung und die Therapiesteuerung bei Herzinsuffizienz ergibt sich aber auch ein potenzieller Mehrwert bei

- der Stratifikation von Patienten (ambulante Behandlung vs. stationäre Aufnahme),
- der schnellen Einleitung einer spezifischen Therapie (z. B. Diuretikum oder Antibiose),
- der effizienten Nutzung von Krankenhaus-Ressourcen (Zuweisung auf Allgemein- oder Intensivstation) und
- der optimalen Auftitration der Herzinsuffizienztherapie,

der sogar zu einer Kosteneinsparung führen könnte. Eine Kosteneffizienz der B-Typ natriuretischen Peptide bei akuter Luftnot wurde in der BASEL-Studie [5] und der IMPROVE-CHF-Studie [60] beschrieben. Die Kosteneffizienz konnte allerdings nicht in allen Gesundheitssystemen bestätigt werden [61, 62]. Zu prüfen ist, ob auch die Therapiesteuerung bei chronischer Herzinsuffizienz mithilfe der B-Typ natriuretischen Peptide gesundheitsökonomisch günstig ist, v. a. wenn sich Rehospitalisierungen vermeiden ließen [63–65] und die Lebensqualität verbessert werden könnte [66].



► **Abb. 4** Fallbeispiel mit Verlauf des NT-proBNP bei einem 57-jährigen Patienten mit kardialer Dekompensation (NYHA IV) bei nicht ischämischer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer Tachy-Kardiomyopathie. Das NT-proBNP war initial bei Aufnahme über die Notaufnahme > 10 000 pg/ml. Unter intensivmedizinischer Rekompensation kam es zu einer schnellen Halbierung des Wertes (auf < 4000 pg/ml). Es folgte die Einstellung auf eine orale Herzinsuffizienzmedikation. Der Patient wurde ambulant weiter betreut. Der NT-proBNP-Spiegel fiel auf ca. 1000 pg/ml. Der Patient hat dann seine Herzinsuffizienzmedikation aber abgesetzt und stellte sich erneut kardial dekompensiert mit einem NT-proBNP von > 4000 pg/ml in der Notaufnahme vor. Nach Wiederbeginn der Medikation erreichte der Marker innerhalb weniger Wochen den Zielwert (ca. 1000 pg/ml). Der Patient ist aktuell weitgehend beschwerdefrei (NYHA I) und kann seinem Beruf voll nachgehen. Das Beispiel unterstreicht den Nutzen von NT-proBNP sowohl beim Monitoring unter intensivmedizinischer Rekompensation und den Stellenwert des Biomarkers an den Schnittstellen zwischen Intensiv-, Normalstation und ambulanter Medizin.

Schlussbemerkung

Die B-Typ natriuretischen Peptide haben sich in den letzten Jahren zunehmend in der Klinik etabliert. Sie integrieren neben der LV-Funktion eine Reihe zusätzlicher kardialer und extrakardialer Parameter und Risikofaktoren in eine singuläre Messung. Im praktischen Gebrauch unterscheiden sie sich von anderen Bluttests durch ihre differenzierten Grenzwerte, die vom klinischen Szenario abhängen. In Zukunft ist für die B-Typ natriuretischen Peptide neben der kardialen Notfalldiagnostik auch ein zunehmender Stellenwert für die Therapiesteuerung und die kardiovaskuläre Risikostratifikation zu erwarten.

KERNAUSSAGEN

- Natriuretische Peptide werden zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos eingesetzt.
- Ein normaler BNP- oder NT-proBNP-Wert schließt eine Herzinsuffizienz weitgehend aus, ein hoher BNP- oder NT-proBNP-Wert weist auf eine Herzinsuffizienz hin.
- Verlaufskontrollen von BNP- bzw. NT-proBNP-Wert können die Therapiesteuerung von Patienten mit Herzinsuffizienz verbessern.

► **Tab. 4** Rationaler und nicht rationaler Einsatz der B-Typ natriuretischen Peptide bei Herzinsuffizienz

Bewertung	Anwendung
rational	bei akuter Dyspnoe mit V. a. akute Herzinsuffizienz, insbesondere wenn Klinik und Anamnese nicht eindeutig sind (hohe Sensitivität und positiv prädiktiver Wert)
	zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz, wenn Echokardiografie nicht zeitnah verfügbar (hoher negativ prädiktiver Wert)
	nach Rekompensation einer dekompensierten Herzinsuffizienz („Trocken-BNP“)
	Verlaufsmessung bei chronischer Herzinsuffizienz zur Therapieoptimierung
nicht rational	Bevölkerungs-Screening für Herzinsuffizienz (niedriger positiver Vorhersagewert)
	kurzfristige Verlaufsmessungen vor Rekompensation
	Verlaufsmessungen wenn > 75 Jahre mit ausgeprägter Komorbidität

Interessenkonflikte

C.H., F.K. und C.Z. erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

A.L. hat Referenten- und Beraterhonorare sowie Forschungsförderung von den Firmen Roche Diagnostics und Alere erhalten.

S.v.H. übt Beratungstätigkeiten aus für die Firmen Roche und ThermoFischer Scientific.

T.K. hat als Berater Honorare von ThermoFischer und Roche sowie Vortragshonorare von Abbott erhalten.

U.L. hat Vortrags- oder Beraterhonorare der Firmen Boehringer Ingelheim, Novartis, Roche und Servier erhalten.

Alle Autoren sind Mitglieder der Arbeitsgemeinschaft Chronische Herzinsuffizienz (AG10) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK).

Literatur

- [1] Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H et al. Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers: direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP. *Hypertension* 2005; 46: 118 – 123
- [2] Luchner A, Behrens G, Stritzke J et al. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 859 – 867
- [3] Daniels LB, Clopton P, Bhalla V et al. 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. *Am Heart J* 2006; 151: 999 – 1005
- [4] Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161 – 167

- [5] Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350: 647–654
- [6] Maisel A, Mueller C, Nowak R et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2062–2076
- [7] Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *The Am J Cardiol* 2005; 95: 948–954
- [8] Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006; 27: 330–337
- [9] Cowie MR, Struthers AD, Wood DA et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349–1353
- [10] Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM et al. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail* 2011; 17: 729–734
- [11] Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 537–541
- [12] Clerico A, Fontana M, Zyw L et al. Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the pro-peptide of BNP immunoassays in chronic and acute heart failure: a systematic review. *Clin Chem* 2007; 53: 813–822
- [13] Authors/Task Force M, Document R. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016. DOI: 10.1002/ejhf.592
- [14] Lukowicz TV, Fischer M, Hense HW et al. BNP as a marker of diastolic dysfunction in the general population: Importance of left ventricular hypertrophy. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 525–531
- [15] Kasner M, Gaub R, Westermann D et al. Simultaneous estimation of NT-proBNP on top to mitral flow Doppler echocardiography as an accurate strategy to diagnose diastolic dysfunction in HFNEF. *Int J Cardiol* 2011; 149: 23–29
- [16] Logeart D, Thabut G, Jourdain P et al. Pre-discharge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 635–641
- [17] O'Brien RJ, Squire IB, Demme B et al. Pre-discharge, but not admission, levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LVF. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 499–506
- [18] Berger R, Huelsman M, Strecker K et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392–2397
- [19] Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003; 24: 1735–1743
- [20] Schou M, Gustafsson F, Corell P et al. The relationship between N-terminal pro-brain natriuretic peptide and risk for hospitalization and mortality is curvilinear in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2007; 154: 123–129
- [21] Masson S, Latini R, Anand IS et al. 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. *Clin Chem* 2006; 52: 1528–1538
- [22] Anand IS, Fisher LD, Chiang YT et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107: 1278–1283
- [23] Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921–1929
- [24] de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014–1021
- [25] Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA et al. Multimarker Approach to Risk Stratification in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes: Simultaneous Assessment of Troponin I, C-Reactive Protein, and B-Type Natriuretic Peptide. *Circulation* 2002; 105: 1760–1763
- [26] Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2786–2792
- [27] Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1264–1272
- [28] Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1909–1916
- [29] James SK, Lindahl B, Siegbahn A et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003; 108: 275–281
- [30] Buchner S, Debl K, Barlage S et al. Dynamic changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention: a marker of ischemic burden, reperfusion and outcome. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 875–881
- [31] Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA et al. Prognostic value of B-Type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 205–214
- [32] Blankenberg S, McQueen MJ, Smieja M et al. Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 2006; 114: 201–208
- [33] Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 66–74
- [34] Tarnow L, Hildebrandt P, Hansen BV et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an independent predictor of mortality in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2005; 48: 149–155
- [35] Huelsmann M, Neuhold S, Resl M et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1365–1372
- [36] McKie PM, Rodeheffer RJ, Cataliotti A et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: biomarkers for mortality in a large community-based cohort free of heart failure. *Hypertension* 2006; 47: 874–880
- [37] McKie PM, Cataliotti A, Lahr BD et al. The prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for death and cardiovascular events in healthy normal and stage A/B heart failure subjects. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2140–2147
- [38] Linssen GC, Bakker SJ, Voors AA et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Eur Heart J* 2010; 31: 120–127

- [39] Kistorp C, Raymond I, Pedersen F et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA* 2005; 293: 1609–1616
- [40] Laukkanen JA, Kurl S, Ala-Kopsala M et al. Plasma N-terminal fragments of natriuretic propeptides predict the risk of cardiovascular events and mortality in middle-aged men. *Eur Heart J* 2006; 27: 1230–1237
- [41] Dietl A, Stark K, Zimmermann ME et al. NT-proBNP predicts cardiovascular death in the general population independent of left ventricular mass and function: insights from a large population-based study with long-term follow-up. *PLoS One* 2016; 11(10): e0164060
- [42] Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126–1130
- [43] DeBerardinis B, Januzzi JL Jr. Use of biomarkers to guide outpatient therapy of heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2012; 27: 661–668
- [44] Jourdain P, Jondeau G, Funck F et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1733–1739
- [45] Pfisterer M, Buser P, Rickli H et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 383–392
- [46] Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 55: 53–60
- [47] Berger R, Moertl D, Peter S et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure: a 3-arm, prospective, randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 645–653
- [48] Januzzi JL Jr, Rehman SU, Mohammed AA et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1881–1889
- [49] Luchner A, Burnett JC Jr, Jougasaki M et al. Augmentation of the cardiac natriuretic peptides by beta-receptor antagonism: evidence from a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1839–1844
- [50] Luchner A, Schunkert H. Interactions between the sympathetic nervous system and the cardiac natriuretic peptide system. *Cardiovasc Res* 2004; 63: 443–449
- [51] Sanders-van Wijk S, Muzzarelli S, Neuhaus M et al. Safety and tolerability of intensified, N-terminal pro brain natriuretic peptide-guided compared with standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure: results from TIME-CHF. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 910–918
- [52] Troughton R, Michael Felker G, Januzzi JL et al. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *Eur Heart J* 2014; 35: 16–24
- [53] Maisel AS, Shah KS, Barnard D et al. How B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Body Weight Changes Vary in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Compared With Reduced Ejection Fraction: Secondary Results of the HABIT (HF Assessment With BNP in the Home) Trial. *J Card Fail* 2016; 22: 283–293
- [54] Clerico A, Carlo Zucchelli G, Pilo A et al. Clinical relevance of biological variation: the lesson of brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP assay. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 366–378
- [55] Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004; 110: 2168–2174
- [56] Frankenstein L, Remppis A, Frankenstein J et al. Variability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in stable chronic heart failure and its relation to changes in clinical variables. *Clin Chem* 2009; 55: 923–929
- [57] Maeder MT, Rickenbacher P, Rickli H et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide-guided management in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the Trial of Intensified versus standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 1148–1156
- [58] Jaffe AS. Unwinding the interaction of natriuretic peptides and neprilysin. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 666–667
- [59] Vodovar N, Seronde MF, Laribi S et al. Elevated Plasma B-Type Natriuretic Peptide Concentrations Directly Inhibit Circulating Neprilysin Activity in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 629–636
- [60] Moe GW, Howlett J, Januzzi JL et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation* 2007; 115: 3103–3110
- [61] Schneider HG, Lam L, Lokuge A et al. B-type natriuretic peptide testing, clinical outcomes, and health services use in emergency department patients with dyspnea: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 365–371
- [62] Luchner A, Mockel M, Spanuth E et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide in the management of patients in the medical emergency department (PROMPT): correlation with disease severity, utilization of hospital resources, and prognosis in a large, prospective, randomized multicentre trial. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 259–267
- [63] Agvall B, Alehagen U, Dahlstrom U. The benefits of using a heart failure management programme in Swedish primary healthcare. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 228–236
- [64] Moertl D, Steiner S, Coyle D et al. Cost-utility analysis of nt-probnp-guided multidisciplinary care in chronic heart failure. *Int J Technol Assess Health Care* 2013; 29: 3–11
- [65] Sanders-van Wijk S, van Asselt AD, Rickli H et al. Cost-effectiveness of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided therapy in elderly heart failure patients: results from TIME-CHF (Trial of Intensified versus Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure). *JACC Heart Fail* 2013; 1: 64–71
- [66] Bhardwaj A, Rehman SU, Mohammed AA et al. Quality of life and chronic heart failure therapy guided by natriuretic peptides: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study. *Am Heart J* 2012; 164: 793–799 e791

