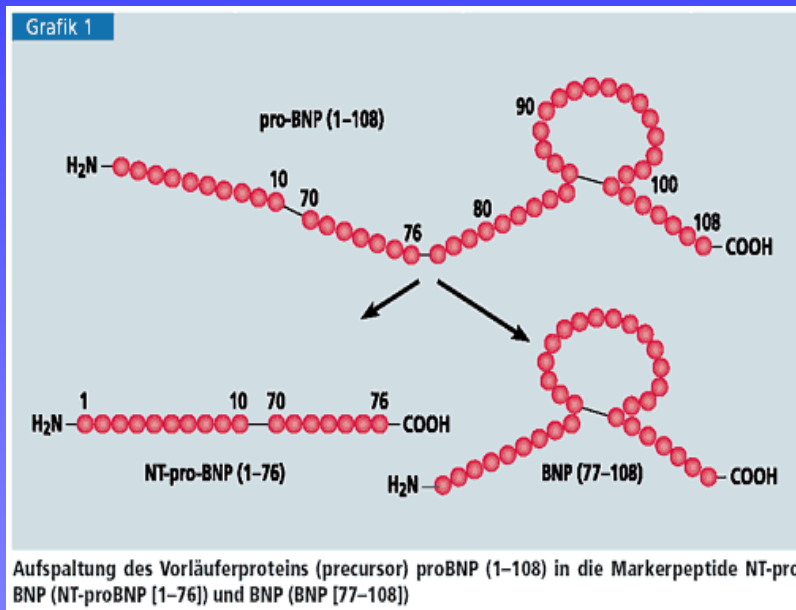


# BNP

Natriuretische Peptide-  
Gegenspieler von RAAS/Endothelin/Symp

Indikationen, diagnostische und  
therapeutische Relevanz

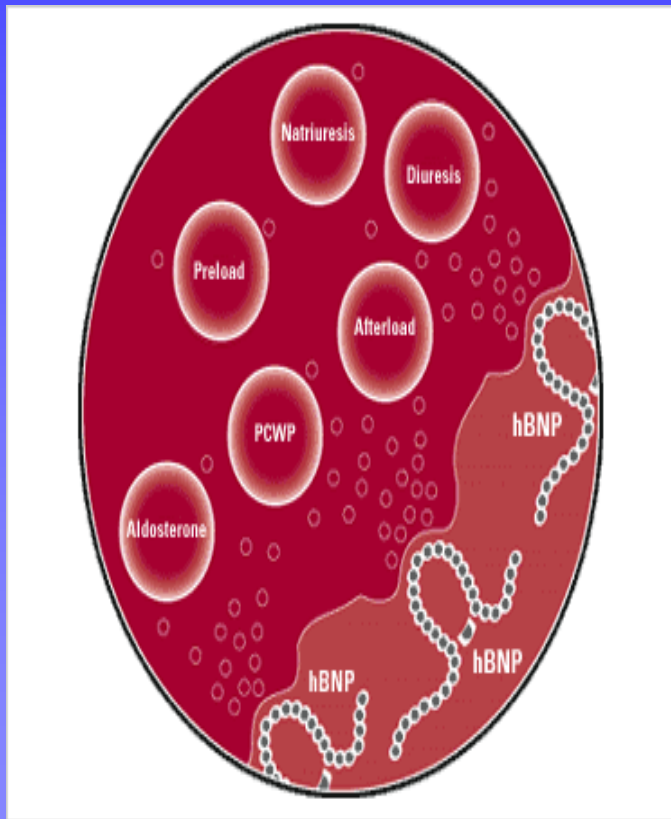
# Biochemie



Erstbeschreibung 1988 Sudoh et al.

- BNP gehört zu den natriuretischen Peptiden (ANP, C-type-NP, Urodilatin)
- Ursprünglich im Hirngewebe gefunden, höchste Konzentrationen im Myokard, Ventrikel > Atrium
- Freisetzung bei erhöhter Wandspannung nach Druck/Volumenbelastung bzw. Neurohumoral
- Speicherung als Pro-BNP in Kardiomyozyten (Ventrikel > Atrial)
- FS verzögerter als bei ANP
- Plasmakonzentration abh. vom intravasalen Volumen

# Wirkung „the heart´s own protection“



- via wandständiger Guanylcyclase, (Umwandlung von GTP in cGMP)
- Natriuretisch-diuretisch (GFR rauf, Na-Rückresorption ↓)
- Vasodilatation mit Vor- und Nachlastsenkung (SVR ↓, PVR ↓)
- CI ↑ ohne Herzfrequenz ↑
- Hemmung von RAAS/Endothelin
- Sympathikus-Aktivität ↓
- Wachstumshemmung von glatten Muskel- und Endothezellen
- Antimitogen-fibrotisch

# Pharmakokinetik und Methodik

- BNP-Abbau durch Clearance-Rezeptor, neutrale Endopeptidase, und Phosphorylierung
- NT-pro-BNP rein renal (stärkere Kumulation bei NI?)
- Kurze HWZ der Hormone (BNP 20 min, ANP 3 min)
- Verschiedene Testsysteme (Bedside, BNP, NT-pro-BNP)
- NT-BNP längere Halbwertszeit (90 min), höhere Werte als für BNP
- Messbereich: 10-30.000 pg/ml=ng/l
- Referenzbereich: <75 Jahre <125 ng/l bzw. 100/150 für M/F  
>75 Jahre <450 ng/l  
Für BNP 100 pg/ml

# Indikationen

## Textkasten

### Potenzielle Einsatzmöglichkeiten der Herzinsuffizienzmarker

#### Diagnose

- Akute Dyspnoe, Hinweis auf eine Herzinsuffizienz
- Chronische Dyspnoe, Ausschluss einer hochgradigen Pumpstörung

#### Prognose

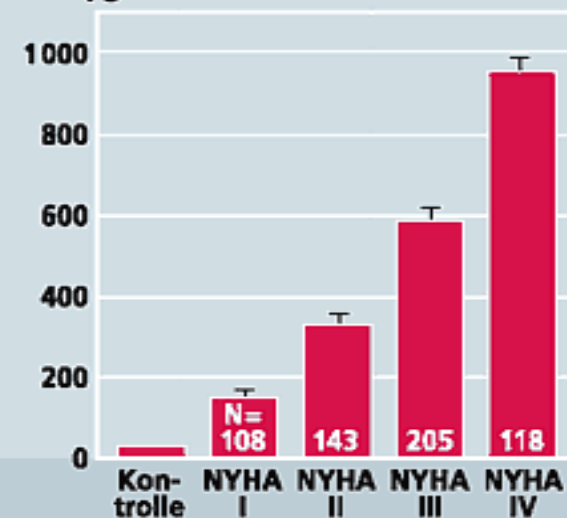
- Bei bereits diagnostizierter Herzinsuffizienz
- Nach Myokardinfarkt und akutem Koronarsyndrom

#### Monitoring

- Titration der Herzinsuffizienztherapie
- Einschätzung des temporären Verlaufs

Grafik 2

BNP pg/mL



NYHA, New York Heart Association; aus: Maisel A: B-type natriuretic peptide levels: a potential novel „white-count“ for congestive heart failure. J Cardiac Failure 2001; 7: 183–193, mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags.

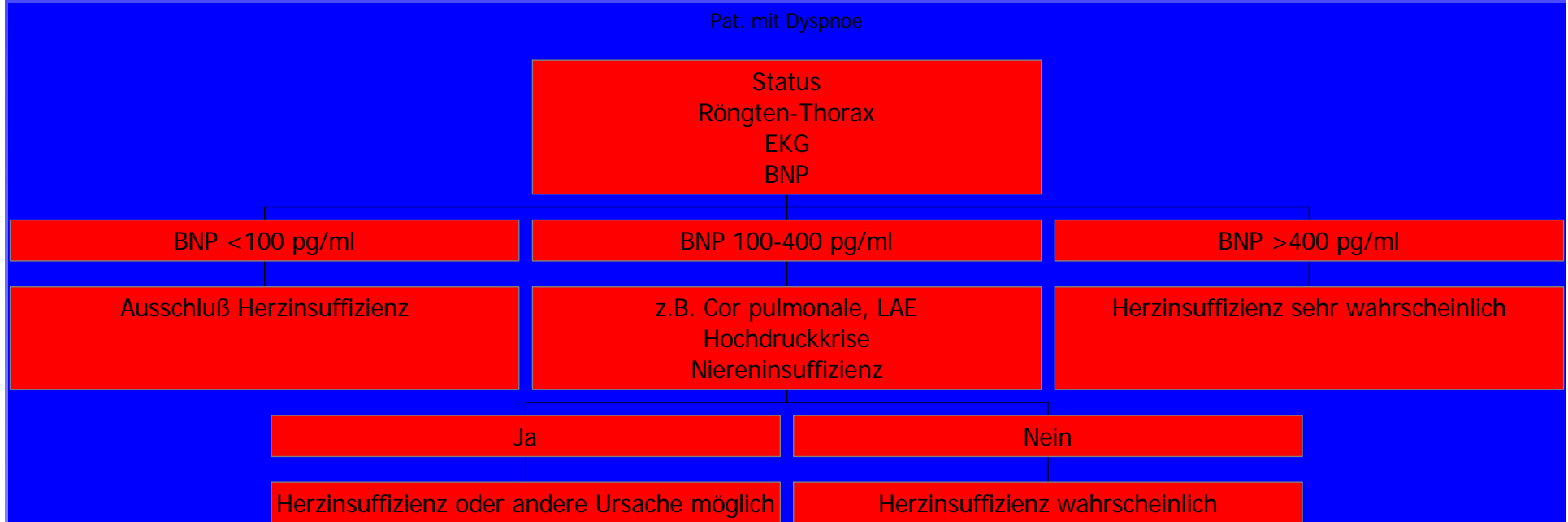
**Zusammenhang zwischen dem klinischem Schweregrad der Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium) und der Höhe der Markerkonzentration im Plasma.**

# DD-Akute Dyspnoe

- Ausschluß einer relevanten kardialen Dysfunktion beim Leitsymptom „Dyspnoe“ ohne sofort-ECHO (Leitliniengerecht ESC, DGK)
- „Breathing not properly“-Studie bei 1600 Pat. mit BNP-bedside-Test- in der Notaufnahme: BNP >100 pg/ml 90 % Sensitivität; 76% Spezifität
  - Mittelwerte der HF-Pat. um die 700 pg/ml (Nejm 7/2002)
- Gute Differenzierung zwischen kardialer und pulmonaler Dyspnoe ( COPD um die 90 pg/ml)
- Ausnahme: Lungenembolie-Cor pulmonale (Selten >400 pg/ml)
- Prädiktive Werte anderer Herzinsuffizienzzeichen viel niedriger:
  - Sensitivität: Periphere Ödeme 56%, feuchte RG 49%, JVP 37%, 3. HT 13% (n. Morrison J Am Coll Cardiol 2002)

# Algorithmus DD-Dyspnoe

n. Angermann, Herz 2004



# Spezifität-Fehlerquellen

Tabelle 2

Wichtige Einflussgrößen von BNP und NT-proBNP

	Einflussgröße	Effekt
<b>Kardial</b>	Auswurfraction ↓	Marker ↑
	Linksventrikuläre Masse ↑	Marker ↑
	Vorhofgröße ↑	Marker ↑
<b>Extrakardial</b>	Alter ↑	Marker ↑
	weibliches Geschlecht	Marker ↑
	Glomeruläre Filtration ↓	Marker ↑
	ACE-I/AT-RB *	Marker ↓
	Diuretika	Marker ↓

\* Therapie mit ACE-Inhibitor oder Angiotensin-Rezeptorblocker; ACE, angiotensin converting enzyme

- Diastolische Funktionsstörung (vor allem bei Symptomen)
- Arterielle Hypertonie
- Vitien
- Lungenembolie, Cor pulmonale
- Myokardiale Ischämie
- Hyperthyreose
- Neoplasien
- Herzinsuffizienztherapie
- Adipositas ↓↓ (kurios?)

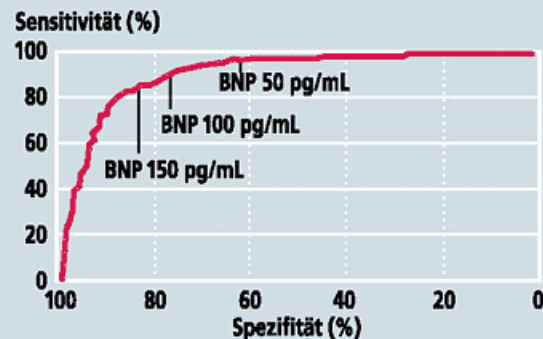
Wenig Einfluß:

- Körperliche Aktivität



# Welche Grenzwerte?

Grafik 3



BNP (pg/mL)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Positiv prädiktiver Wert (%)	Negativ prädiktiver Wert (%)
50	97	62	71	96
100	90	76	79	89
100	85	83	83	85

Aus: Maisel et al.: Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002; 347: 161–167, mit freundlicher Genehmigung der Massachusetts Medical Society.

**Zusammenhang der prädiktiven Werte (Sensitivität und Spezifität) in Abhängigkeit von der gewählten Cut-off-Konzentration**

Tabelle 1

Grenzwerte von BNP mit klinischem Informationsgehalt

Fragestellung	Grenzwert* <sup>1</sup>	Literatur
Akute Herzinsuffizienz	100 pg/mL* <sup>1</sup>	Maisel et al. (14)
Diastolische Dysfunktion	62 pg/mL* <sup>1</sup>	Lubien et al. (11)
VO <sub>2</sub> max (Fahrrad) < 10 mL/min/kg < 14 mL/min/kg	532 pg/mL* <sup>1</sup> 316 pg/mL	Krüger et al. (8)
Plötzlicher Herztod	130 pg/mL* <sup>2</sup>	Berger et al. (3)

\*<sup>1</sup> mittels ROC-Analyse; \*<sup>2</sup> mittels Kaplan-Meier-Analyse

# Screening/Diagnostik CHF

- Klinische Diagnose „Herzinsuffizienz“ ambulant oft falsch (nur 30-50% richtig)
- Bei Symptomatischen Pat. gute Daten für BNP: z.T. 99% negative Prädiktion (Mc Donagh, J Am Coll Cardiol 2003)
- bei asymptomatisch, nicht selektierten Pat. (u.a. Framingham-Daten) Aussagekraft zu gering

⇒ Einsatz nur in Kombination mit anderen Faktoren (Klinik, Röntgen)/bei symptomatischen Patienten

Outlook: bessere Selektion von ambulanten Pat. die weiterführende Diagnostik brauchen

Handheld-BNP-Studie (Würzburg) 1000 Pat. 4 Arme (Klinik, BNP, Echo, BNP+portable Echo)

# Diastolische Dysfunktion

- Ca. 50 % aller CHF-Patienten haben normale „EF“
- ca. 30-50% davon wg. diast. Dysfunktion
- Auch hier Anstieg korrelierend mit Schweregrad
- BNP cut-off 62 pg/ml für pathologisches Mitraleinstromprofil (E/A)
- Aber auch bei LA-Dilatation und LV-Hypertrophie ähnlich hohe Werte
- Möglicherweise BNP eher Marker für LV-Hypertrophie mit konsekutiver diast. Funktionsstörung

# Prognosemarker

**Unabhängiger kardiovask. Risikofaktor** (n. Framingham), bereits  
BNP-Spiegel >20 pg/ml

## **Ischämische Herzerkrankung:**

- Nach Myokardinfarkt erhöhtes BNP=erhöhte 2 Jahres-Mortalität bzw. für CHF, höchste Aussagekraft, unabh. von EF! Gusto-IV: >2000pg/ml
- ACS: unabh. Rf für Tod, MI?, sympt. CHF

## **Chronische Herzinsuffizienz:**

- Besserer Marker für plötzlichem Herztod als NYHA, EF, RR:
  - BNP cut-off 130 pg/ml bei Pat. mit EF<35% bei ca. 500 Pat.
  - 81 % vs. **99 % 2 Jahresüberlebensrate** (Berger, Circulation 2002)

⇒ DEFI ja oder nein?

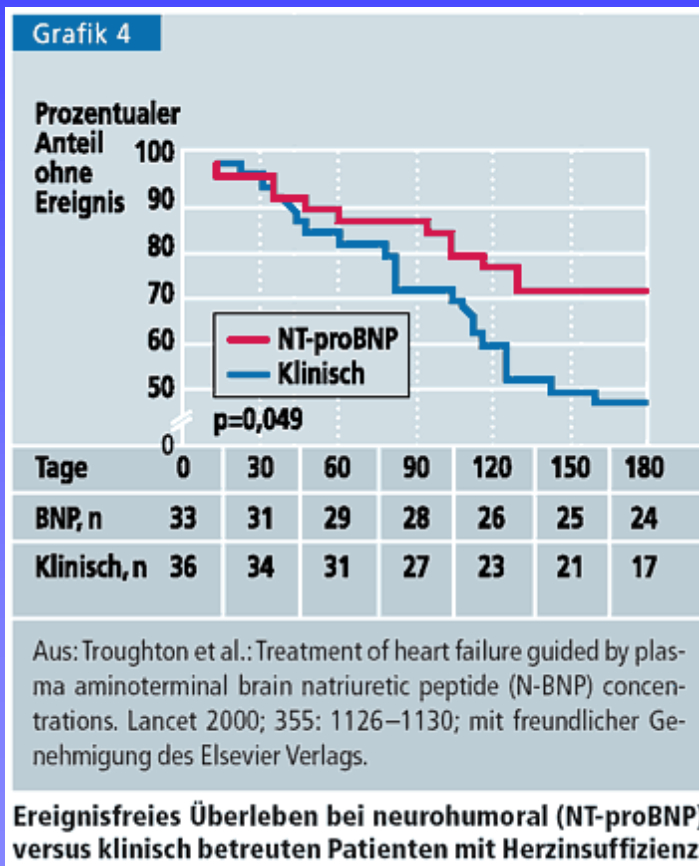
- Deutlicher Mortalitätsanstieg bei BNP >480 pg/ml
- NT-pro-BNP cut-off ca. 1500 pg/ml (Praise-2; Pleureergüsse)
- BNP ist Surrogatmarker für Wedge-Druck
- Korrelation mit VO<sub>2</sub>max -Spiroergometrie
- Val-HeFT/Charm-Add-on: wenigste Events bei stabil-niedrigen oder fallenden BNP-Werten

# BNP und Myokardischämie

n. Jarai J Kardiol 2005

- Nach unkomplizierter PCI passagere BNP-Anstiege
- Auch bei IAP z.T. Anstiege wie bei VW-Infarkten
- Unter Last sowie bei Ischämienachweis passager und korrespondierend zum Ausmaß der Ischämie erhöht
- BNP-Spiegel korrelieren mit 1-2-3-GE und Stenosegrad
- Bei ACS unabh. Risikomarker für Mortalität, aber nicht für Re-Infarkte
- Auch keine sichere Korrelation zum Therapieregime
- Mechanismus der ischämiegetriggerten BNP-Anstiege noch unklar
- Bildung im Infarktareal; 2. Peak Tag 5, korreliert mit Infarktgröße/EF↓
- Evtl. auch Bedeutung von NT-pro-ANP

# Monitoring der Herzinsuffizienztherapie



- Therapieintensivierung bei NT-pro-BNP > 200 pmol/l
- ACE-I/AT-RB, Diuretika senken
- Betablocker steigern BNP-Spiegel initial
- Auch Assist-Systeme senken BNP
- CRT senkt BNP-Spiegel n. 6 Monaten (Erol-Yilmaz, Pacing Clin Electrophysiol. 2005 )

# Therapeutischer Einsatz von rBNP

- Zulassung in den USA 2001
- Wedge-Senkung, CI rauf, Vor-Nachlastsenkungen, Natriuresis
- Wirkungseintritt nach i.v. –Gabe wenige min; HWZ 18 min
- Ca. 1500 Pat. in Studien
- VMAC-Studie: BNP vs. NTG i.v. (JAMA 2002) Dyspnoe-Effekt wie Nitro, stärkere PCWP-Senkung, keine Tachyphylaxie
- bisher ca. 1/2 Mio Pat. in USA behandelt (ADHERE-Register für CHF in USA)
- Kein Nachweis von Mortalitätssenkung!
- Metaanalyse aus FDA-Daten zeigt erhöhte Mortalität/Verschlechterung der Nierenfunktion (Sackner-Bernstein JAMA 2005):
  - 80% höhere 1-Monats-Todesrate (7,2 vs. 4,0 %)
- Limitierende UAW Hypotension (5% symptomatisch wie bei Nitro)
- Outlook: intermitt. i.v. ambulant, Therapie in Notaufnahme

# ETNA-STUDIE

*(„European Trials of Nesiritide in Acute Decompensated Heart failure“)*

- *Nesiritide (NORATAK®) bei akut dekomp. Herzinsuffizienz*
- Add-on zur Standardtherapie; ca. 2000 Pat. geplant
- Verabreichung: i.v. Bolus 2 µg/kg, Dauerinfusion 0.01µg/kg/min für 24-72 h
- Endpunkt primär: Dyspnoe (7-Punkte-Skala) und Well-being-score (7 Punkte-Skala) jeweils 3 und 6 h nach Th-Beginn
- Weitere Endpunkte: Mortalität, Nierenfunktion, KH-ITS-tage, Rehospitalisierungen
- -Begleittherapie alles erlaubt
- -SBP über 90 mmHg halten (ggf. Dosis senken)



# ETNA-STUDIE II

## Einschlußkriterien:

- akut dekomp. CHF
- Mind. 1 klinisches Herzinsuffizienzzeichen + radiologisch Stauung
- Dyspnoe NYHA III-IV
- Mind. 1, max. 2 Dosen iv-Diuretikum inert 24 h (nicht 1 h vor Studienbeginn)
- EF  $< 0,45$  / mind. Mittelgradig (0,30-0,40) eingeschränkt

## Ausschlußkriterien:

- Längere Vortherapie  $> 24$ h
- RRsys  $< 100$  mmHg oder unter Nitro/Inotrops RRsys  $< 120$  mmHg
- ACS inert 2 Wochen
- Beatmung, Dialyse, pulmonale Störung
- Unklare Synkope, anderer Herzerkrankungen (Vitien, CMPs), HTX-Kandidat, relevante HRST

# TAKE HOME BNP/NT-pro-BNP

- Ausschluß schwerer kardialer Dysfunktion bei DD „Dyspnoe“
- CUT-OFF 150 bzw. 500 pg/ml je nach Alter für NT-pro-BNP
- z.T. noch höher: 1500 pg/ml für Ergußanalyse
- BNP valider untersucht, alternativ auch NT-pro-ANP
- Werte auch bei anderen kardialen und extrakardialen Störungen erhöht (Niereninsuffizienz); meist aber geringer
- Unter Herzinsuffizienz mögliche Normalisierung trotz EF↓↓
- Weitere Anwendungen noch optional (Therapiemonitoring CHF, Diast. Dysfunktion, Prognosemarker ACS/CHF/SCD)
- Problem einheitliche Validierung der Grenzwerte, Teuer
- Therapie mit rekombinantem BNP (Nesiritide- (NORATAK®) im Rahmen der ETNA-Studie