



Hauptverband der
österreichischen
Sozialversicherungsträger

NT-proBNP bei Typ 2- Diabetes

Ein geeigneter Biomarker zur Risikostratifizierung?

August 2013

Autorin: Mag. Bettina Maringer

Peer-Review: Dr. Irmgard Schiller- Frühwirth

Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger
Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung
EbM/ HTA

Kurzbericht

Hintergrund

Es wurde eine EbM- Recherche zu der Fragestellung durchgeführt, ob bei kardial symptomfreien Typ 2-DiabetikerInnen routinemäßig eine NT-proBNP-Bestimmung im Sinne eines Screenings zur Risikostratifizierung für kardiale Ereignisse zielführend ist.

Hintergrund war ein aktueller RCT von Hülsmann et al 2013, der diese therapeutische Konsequenz aus den Ergebnissen der Studie ableiten will.

Methoden

Es wurde August 2013 in den Datenbanken PubMed, PubMed Health, CRD, NICE und Cochrane nach systematischen Reviews, Metaanalysen oder kontrollierten Humanstudien der letzten 10 Jahren gesucht. Weiters werden Leitlinien nach Empfehlungen bezüglich der relevanten Fragestellung geprüft.

Evidenz

Es gibt derzeit schwache Evidenz für den Nutzen der Bestimmung von NT-proBNP bei kardial symptomfreien DiabetikerInnen zur Risikostratifizierung hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse (plötzlicher Tod, Mortalität, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt, Gesamtüberleben) aus 3 RCTs, deren Populationen und Interventionen nur in 2 von 3 teilweise vergleichbar sind (dialysepflichtige DiabetikerInnen).

Kardiologie-Leitlinien (evidenzbasiert oder nicht-evidenzbasiert) empfehlen keine NT-proBNP-Bestimmung bei symptomfreien DiabetikerInnen zur präventiven Risikostratifizierung und in weiterer Folge intensivierten Therapiemaßnahmen. In Diabetes- Leitlinien findet sich ebenfalls keine Empfehlung zur NT-proBNP-Bestimmung zur Risikostratifizierung.

Fazit

Aufgrund schwacher Evidenz und fehlender Empfehlung in Kardiologie- oder Diabetesleitlinien kann derzeit nicht zur routinemäßigen Bestimmung von NT-proBNP bei Typ 2-DiabetikerInnen zur Risikostratifizierung und in Folge intensivierten kardial wirksamen medikamentösen Therapie geraten werden.

Kontakt für Rückfragen

E-Mail: bettina.maringer@hvb.sozvers.at

Telefon: 01/ 711 32/ 3616

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	Fragestellung	1
1.2	Biomarker NT-proBNP	1
1.3	Schwellenwerte	2
2	Methoden	6
2.1	Suchstrategie PubMed	6
3	Ergebnisse	7
3.1	RCTs.....	8
3.1.1	Hülsmann 2013.....	8
3.1.2	Winkler 2008.....	8
3.1.3	Paniagua 2007.....	9
3.2	Leitlinien Kardiologie	9
3.2.1	ESC Guidelines on CVD prevention in clinical practice, 2012.....	9
3.2.2	Joint British Societies´ Guidelines on Prevention of CVD in clinical Practice, 2005.....	10
3.2.3	Group Health, Cardiovascular Disease, Prevention, Screening, and Treatment Guideline 2012.....	10
3.2.4	AWMF/ DEGAM 2006 Herzinsuffizienz (derzeit überarbeitet).....	11
3.2.5	AWMF chronische Herzinsuffizienz 2012	11
3.2.6	NICE Clinical Guideline No. 108: chronic Heart Failure (Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care), 2010.....	12
3.3	Leitlinien Diabetologie	12
4	Evidenz	13
5	Diskussion.....	14
6	Schlussfolgerung.....	16
7	Literaturverzeichnis	18

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellen

Tabelle 1: Hildebrandt 2010: Unterschiede in diagnostischer Güte bei verschiedenen altersabhängigen Cut-off-Werten.....	4
Tabelle 2: gemessene Obergrenze für NT-proBNP bei Herzgesunden.....	5

Abkürzungen

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACE	Angiotensinkonversionsenzym
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CHD	coronary heart disease
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRD	Centre of Reviews and Dissemination
CRP	C-reaktives Protein
CVD	cardiovascular diseases
DEGAM	Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin.
ESC	European Society of Cardiology
evtl.	eventuell
GDG	Guideline Development Group
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	Glykohämoglobin
KHK	koronare Herzkrankheit
Lpa	Lipoprotein a
LP-PLA2	Lipoprotein-associated phospholipase A2
NICE	National Institute for <i>Health</i> and Care Excellence
NT-proBNP	N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide
ÖDG	Österreichische Diabetesgesellschaft
POC	Point-of-Care (patientInnennahe Labordiagnostik)
RAAS (oder RAS)	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
SIGN	<i>Scottish</i> Intercollegiate Guidelines Network
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force
vgl.	vergleiche
wk	week

1 Einleitung

1.1 Fragestellung

Die leitenden ÄrztInnen wünschen eine Recherche zu der Fragestellung, ob bei kardial symptomfreien Typ 2- DiabetikerInnen routinemäßig eine NT-proBNP-Bestimmung im Sinne eines Screenings zur Risikostratifizierung von kardialen Ereignissen zielführend ist.

Hintergrund ist ein aktueller RCT von Hülsmann et al 2013¹, der diese therapeutische Konsequenz aus den Ergebnissen der Studie ableiten will.

Die Validität von NT-proBNP als Marker zur Diagnostik und Prognose von Herzinsuffizienz wurde im Hauptverband bereits 2011 untersucht. Darin wurde festgehalten, dass gute Evidenz dafür besteht, dass BNP nicht als Screeningtest bei symptomfreien Personen geeignet ist².

1.2 Biomarker NT-proBNP

Diabetes ist ein Hochrisikofaktor für koronare Herzerkrankungen. Männer mit Typ 2 Diabetes haben jährlich ein doppelt bis vierfach erhöhtes Risiko für KHK, Frauen sogar ein 3-5 faches im Vergleich zu Nicht- DiabetikerInnen³. Daher ist die Frage der Anwendbarkeit eines in der Kardiologie etablierten Biomarkers zur Risikostratifizierung im Diabetesmanagement naheliegend. NT-proBNP könnte ein unabhängiger Prädiktor sein für Mortalität und andere kardiovaskuläre Endpunkte für Populationen mit Risiko für oder bereits diagnostizierten kardiovaskulären Erkrankungen sowie diagnostizierter Herzinsuffizienz.

Das Brain Natriuretic Peptide (BNP, auch B-type Natriuretic Peptide genannt) ist ein Hormon, das bei Dehnung der Herzkammern von den Herzmuskelzellen gebildet und sezerniert wird und somit ein Marker für den Zustand des Myokards ist. Das 108 Aminosäuren umfassende inaktive Precursorprotein (proBNP) wird intrazellulär in BNP (32 Aminosäuren) und in sein N-terminales Fragment NT-proBNP (76 Aminosäuren) gespalten, wobei Letzteres in wesentlich höherer Konzentration im Serum/Plasma vorkommt.

Sowohl BNP als auch NT-proBNP werden als kardiale Marker in der Diagnostik der Herzinsuffizienz verwendet, da sie als Antwort auf vermehrte myokardiale Wandspannung von den kardialen Myozyten synthetisiert werden. Die Wirkungen liegen in einem starken diuretischen und natriuretischen Effekt. Die natriuretischen Peptide stellen somit einen Antagonisten zum sympathischen System sowie dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS oder RAS) dar. NT-proBNP hat mit ca. 100 Minuten eine wesentlich längere Halbwertszeit als BNP (ca.20 Minuten) und daher eine höhere Probenstabilität. Aufgrund der hohen diagnostischen Sensitivität und des hohen negativ prädiktiven Wertes wird NT-proBNP zur Ausschlussdiagnostik der Herzinsuffizienz entsprechend den Richtlinien der European Society of Cardiology (ESC) eingesetzt. Bei PatientInnen mit einem NT-proBNP-

Wert unterhalb des Schwellenwertes von 125ng/l kann eine linksventrikuläre Dysfunktion trotz vorliegender Verdachtssymptomatik (z.B. Dyspnoe) ausgeschlossen werden⁴.

Bei der Interpretation individueller Testergebnisse muss bedacht werden, dass zusätzlich zur linksventrikulären Auswurfraction auch Geschlecht, Lebensalter, Grad der Kompensation, linksventrikuläre Masse, Nierenfunktion und Pharmakotherapie eigenständige Einflussgrößen auf die Markerkonzentrationen darstellen.

Die Konzentration kann sowohl im Labor als auch mit einem Schnelltest bestimmt werden (z.B. cobas h 232 POC system der Firma Roche). Laut telefonischer Auskunft der Firma Roche Diagnostics (08.08.2013) ist für den Schnelltest die Entnahme von ca. 150µl Blut erforderlich, das auf einen Streifen aufgetragen und vom Gerät innerhalb von 8-12 Minuten analysiert wird (aufgrund der erforderlichen Menge ist die Entnahme aus der Vene der Fingerbeere vorzuziehen)⁵.

1.3 Schwellenwerte

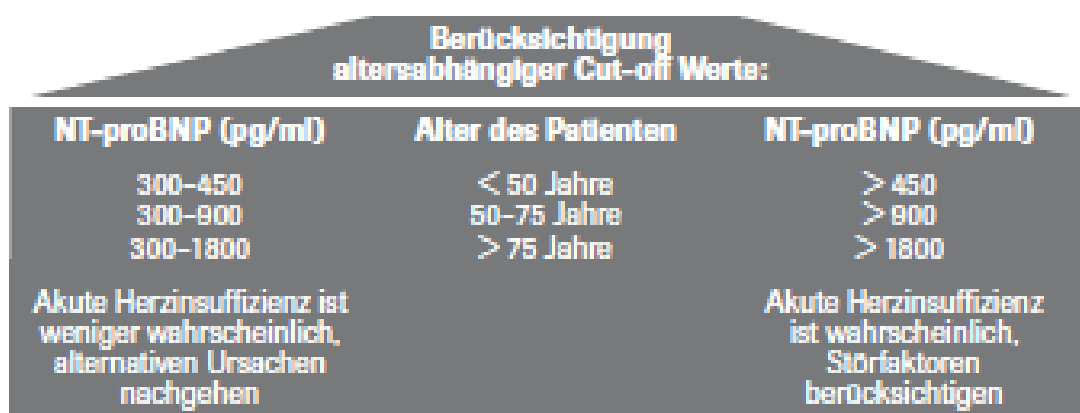
Es finden sich in der Literatur und auch bei Laborinstituten unterschiedliche Normwerte , Cut-offs und Einflussfaktoren auf NT-proBNP, wie im Folgenden auszugsweise dargestellt wird (a-f):

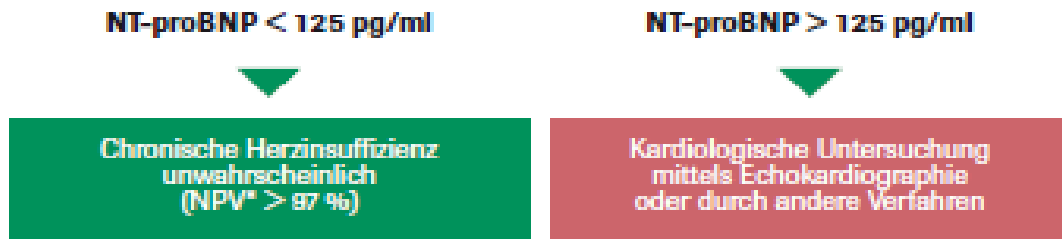
- a) Im **Laborlexikon** (www.laborlexikon.de) werden 07/2013 folgende Normwerte definiert:

Parameter	weiblich	männlich
NT-pro-BNP	unter 50 Jahre : < 155 pg/ml 50-65 Jahre: < 222 pg/ml	unter 50 Jahre: < 84 pg/ml 50-65 Jahre: < 194 pg/ml

- b) Die Firma **Roche Diagnostics** unterscheidet bei den Cut-offs einerseits zwischen Alter, andererseits zwischen akuter und chronischer Herzinsuffizienz:

Akute Herzinsuffizienz:



Chronische Herzinsuffizienz:

Quelle. http://www.roche-diagnostics.ch/content/dam/corporate/roche-dia_ch/documents/broschueren/professional_diagnostics/praxislabor/cardiac_markers/06415_091990_DE_EA_NT-pro-BNP-Akute-Herzinsuffizienz_Pocket-Card.pdf

- c) Bei PatientInnen ohne Therapie und NT-proBNP-Werten von <400 pg/ml (<47 pmol/l) ist laut **NICE Guideline 2010**¹⁶ Herzinsuffizienz eher auszuschließen.

Für die Diagnostik von Herzinsuffizienz wird erwähnt, dass die moderate Spezifität von NT-proBNP ein Hinweis darauf ist, dass es andere Ursachen als Herzinsuffizienz für einen erhöhten NT-proBNP-Wert gibt: Linksventrikelhypertrophie, myokardiale Ischämie, pulmonale Hypertonie, Hypoxie, Pulmonalemolie, Rechtsherzbelastung, COPD, Lebererkrankungen, Sepsis, Diabetes und Nierenschäden. Zusätzlich kann ein Alter > 70 Jahren und das weibliche Geschlecht die Normwerte der natriuretischen Peptide beeinflussen.

Bei Adipositas mit einem BMI >35kg/m² und bei Einnahme von Diuretika, ACE-Hemmer, Betablocker, RAAS-Antagonisten ist zur vorsichtigen Interpretation der Werte zu raten, da diese Faktoren mit niedrigen Levels bei natriuretischen Peptiden assoziiert sind.

Unterschiedliche Schwellenwerte für unterschiedliche klinische Erscheinungsbilder seien problematisch:

Although cut-off points may vary according to the assay used, and would depend upon the clinical features (...), the Guideline Development Group (GDG) noted the strong feedback from stakeholders that indicated natriuretic peptide 'cut off' levels would be important. The GDG noted that the evidence based cut off levels proposed in the Mant et al HTA were consistent with the consensus based recommendations of the European Society of Cardiology, but felt that having different levels for different clinical features would be difficult to implement.

- d) In der **ESC Guideline 2012**⁴ für akute und chronische Herzinsuffizienz wird beim Cut-off zwischen akuter und nicht- akuter, gradueller Verschlechterung der Symptome unterschieden, wobei bei nicht-akuten PatientInnen die Sensitivität und Spezifität von NT-proBNP für die Diagnostik einer Herzinsuffizienz niedriger sind.

Als Ausschluss-Schwellenwert bei akuter Verschlechterung wird 300 pg/ml für NT-proBNP empfohlen, bei nicht akuter Verschlechterung 125 pg/ml.

- e) Hildebrandt et al. 2010⁶ berechneten die diagnostischen Sensitivität und Spezifität unterschiedlicher Cut-off-Werte bei 3 Altersgruppen (siehe Tabelle 1) und empfehlen daher für symptomatische PatientInnen mit suspekter Linksventrikelfunktion in der Primärversorgung folgende altersabhängige Cut-off-Werte, um Sensitivität und Spezifität zu optimieren:

< 50 Jahre	50 ng/L
50-75 Jahre	75ng/L
≥ 75 Jahre	250 ng/L

Tabelle 1: Hildebrandt 2010: Unterschiede in diagnostischer Güte bei verschiedenen altersabhängigen Cut-off-Werten

Table 4 The diagnostic sensitivity and specificity using different settings for decision limits

Group (cut-point)	n	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)	NPV (%)
Proposed age related				
<50 years (50 ng/L)	783	99.2 (95.4–100.0)	57.2 (53.4–61.0)	99.7
50–75 years (75 ng/L)	3668	94.9 (92.9–96.4)	51.0 (49.2–52.8)	96.8
>75 years (250 pg/L)	1055	87.9 (83.5–91.5)	53.7 (50.2–57.3)	92.4
Current European guidelines [age-independent (<125 ng/L)]				
<50 years (125 ng/L)	783	89.1 (82.6–94.1)	84.0 (81.0–86.7)	97.7
50–75 years (125 ng/L)	3668	91.9 (89.5–93.9)	69.1 (67.5–70.8)	97.6
>75 years (125 ng/L)	1055	94.3 (90.9–96.7)	29.3 (26.1–32.7)	93.4
2008 ESC Guidelines [age-independent (<400 ng/L)]				
<50 years (400 ng/L)	783	71.4 (62.4–79.3)	97.1 (95.6–98.3)	95.0
50–75 years (400 ng/L)	3668	70.4 (66.7–73.9)	90.6 (89.5–91.6)	93.5
>75 years (400 ng/L)	1055	82.6 (77.6–86.8)	67.1 (63.6–70.4)	91.4
Current US guidelines				
<50 years (125 ng/L)	783	89.1 (82.6–94.1)	84.0 (81.0–86.7)	97.7
50–75 years (125 ng/L)	3668	91.9 (89.5–93.9)	69.1 (67.5–70.8)	97.6
>75 years (450 ng/L)	1055	80.4 (75.3–84.9)	70.5 (67.2–73.7)	90.8

- f) Von der **University of Iowa** wurden 2012 Referenzwerte für herzgesunde Menschen veröffentlicht (siehe Tabelle 2)⁷:

Tabelle 2: gemessene Obergrenze für NT-proBNP bei Herzgesunden

Upper limit (95th percentile) of blood ranges for NT-proBNP in healthy people		
Sex	Age	Limit in pg/mL
Male	< 45 yrs	90 ^[7]
	45-59 yrs	140 ^[7]
	55-64 yrs	180 ^[7]
	65-74 yrs	230 ^[7]
	> 75 yrs	850 ^[7]
Females	< 45 yrs	180 ^[7]
	45-54 yrs	190 ^[7]
	55-64 yrs	230 ^[7]
	65-74 yrs	350 ^[7]
	> 75 yrs	620 ^[7]

Die Universität Iowa rät die Testung zur Diagnosefindung bei Verdacht auf kongestive Herzinsuffizienz, zur Risikostratifizierung von PatientInnen mit akutem Koronarsyndrom und kongestiver Herzinsuffizienz und auch als Unterstützung in der Risikobewertung für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität bei PatientInnen mit Risiko für Herzinsuffizienz bei stabiler koronarer Herzkrankheit.

Fazit:

- Die existierenden Schwellenwerte (a-g) gelten für PatientInnen mit reduzierter Linksventrikelfunktion bzw. kardialer Symptomatik unterschiedlicher Ausprägung.
- Es wurden von der Universität Iowa Messwerte (95.Perzentile) von Herzgesunden veröffentlicht (f), die diese Schwellenwerte teils überschreiten.
- Diese dargestellten Schwellenwerte (a-g) sind meist alters- und geschlechtsabhängig, oftmals auch testabhängig. Frauen haben wahrscheinlich höhere Normwerte als Männer, wobei über 75 jährige Männer höhere Werte als Frauen aufweisen. Möglicherweise ist die Messung bei Menschen über 75 Jahren von geringer Aussagekraft⁸. Dies könnte in Zusammenhang stehen mit der steigenden Prävalenz von chronischen Nierenerkrankung mit zunehmendem Lebensalter.
- Unterschiedliche altersabhängige Cut-offs führen zu unterschiedlichen Sensitivitäts- und Spezifitätswerten.
- Es gibt Einflussfaktoren, die die Ausgangswerte von NT-proBNP erhöhen oder senken können (Begleiterkrankungen, Medikamente), daher sind die Werte mit Vorsicht zu interpretieren.
- Die Validität der Schwellenwerte ist fraglich.

2 Methoden

Es wird August 2013 in den Datenbanken PubMed, PubMed Health, CRD, NICE und Cochrane nach systematischen Reviews, Metaanalysen oder kontrollierten Humanstudien gesucht, die in den letzten 10 Jahren publiziert wurden.

Weiters werden Leitlinien nach Empfehlungen bezüglich der relevanten Fragestellung geprüft.

2.1 Suchstrategie PubMed

Search	Query	Items found
#24	Search (((("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR diabetes) OR 2 diabetes)) AND (((("Natriuretic Peptide, Brain"[Mesh] OR NT-proBNP) OR n-terminal pro-brain natriuretic peptide) Filters: Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; Meta-Analysis; published in the last 10 years; Humans	52
#23	Search (((("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR diabetes) OR 2 diabetes)) AND (((("Natriuretic Peptide, Brain"[Mesh] OR NT-proBNP) OR n-terminal pro-brain natriuretic peptide) Filters: Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; published in the last 10 years; Humans	52
#22	Search (((("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR diabetes) OR 2 diabetes)) AND (((("Natriuretic Peptide, Brain"[Mesh] OR NT-proBNP) OR n-terminal pro-brain natriuretic peptide) Filters: Randomized Controlled Trial; published in the last 10 years; Humans	47
#21	Search (((("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR diabetes) OR 2 diabetes)) AND (((("Natriuretic Peptide, Brain"[Mesh] OR NT-proBNP) OR n-terminal pro-brain natriuretic peptide) Filters: published in the last 10 years; Humans	465
#20	Search (((("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR diabetes) OR 2 diabetes)) AND (((("Natriuretic Peptide, Brain"[Mesh] OR NT-proBNP) OR n-terminal pro-brain natriuretic peptide) Filters: Humans	505
#19	Search (((("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR diabetes) OR 2 diabetes)) AND (((("Natriuretic Peptide, Brain"[Mesh] OR NT-proBNP) OR n-terminal pro-brain natriuretic peptide)	579
#18	Search (("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR diabetes) OR 2 diabetes	446266
#17	Search (("Natriuretic Peptide, Brain"[Mesh] OR NT-proBNP) OR n-terminal pro-brain natriuretic peptide	9808
#3	Search n-terminal pro-brain natriuretic peptide	2061
#16	Search NT-proBNP	3757
#15	Search "Natriuretic Peptide, Brain"[Mesh]	8875
#13	Search 2 diabetes	231967
#12	Search diabetes	446266
#11	Search "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]	77726

3 Ergebnisse

Keine Treffer ergab die Suche nach systematischen Reviews, Metaanalysen und kontrollierten Studien in CRD und NICE.

Die Suche in der Cochrane-Datenbank 15 Treffer, wobei auf Abstractebene nur 2 Referenzen eingeschlossen wurden, alle anderen beschäftigten sich mit einer anderen Fragestellungen oder untersuchten eine andere Population (DiabetikerInnen mit bekannter Herzerkrankung). Diese Referenzen mussten jedoch nach Vorlage des Volltextes ebenfalls aufgrund eines anderen Studiendesigns oder kardialer Komorbidität ausgeschlossen werden.

Die Suche in PubMed ergab 52 Treffer. 2 RCTs wurden eingeschlossen, alle anderen Referenzen behandelten andere Fragestellungen oder untersuchten Typ 2 DiabetikerInnen mit bekannter Herzerkrankung.

Somit ergab die Literatursuche nach systematischen Reviews, Metaanalysen oder kontrollierten Studien an herzgesunden, symptomfreien Typ 2- DiabetikerInnen mit NT-proBNP-Bestimmung als prognostischer Faktor von kardiovaskulärem Risiko 2 Treffer. Der RCT von Hülsmann ist bei PubMed nicht als kontrollierte klinische Studie registriert (somit Handsuche), wird aber im Folgenden beschrieben.

Die Suche in PubMed Health verwies auf eine NICE-Leitlinie, einmal Version 2003 (Guideline No. 5) und das Update 2010 (Guideline No. 108).

Folgende Leitlinien wurden zusätzlich geprüft:

Kardiologie	Diabetologie
ESC Guidelines on CVD prevention in clinical practice, 2012	International Diabetes Federation: Global Guideline for Type 2 Diabetes, 2012
NICE guidance, 2010: Prevention of cardiovascular disease (PH25)	AACE (American Association of Clinical Endocrinologists): Comprehensive Diabetes Management, 2013
Joint British Societies' Guidelines on Prevention of CVD in clinical Practice, 2005	AHRQ: Management of Diabetes. A national clinical guideline, 2010
AHRQ, European guidelines on CVD prevention, 2007	Best Practice Guidelines for Health Professionals, Diabetes Management in General Practice, Australia, 2012/13
SIGN 2007, Risk estimation and prevention of CVD. A national clinical guideline	ESC Clinical Practice Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases 2007 (Update geplant 2013)
Group Health, Cardiovascular Disease, Prevention, Screening, and Treatment Guideline 2012	SIGN 2010: Management of Diabetes. A national clinical guideline.
Kanadische Leitlinie: Cardiovascular Disease- Primary Prevention, 2008	ÖDG: Diabetes mellitus, Leitlinien für die Praxis, 2009
AWMF: DEGAM, Leitlinie Nr. 9, Herzinsuffizienz, 2006 (derzeit überarbeitet)	
AWMF: chron. Herzinsuffizienz, 2012	
WHO Prevention of Cardiovascular Disease, 2007	
NICE Clinical Guideline No. 108: chronic Heart Failure (Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care), 2010	

Es werden in Kapitel 3.2 nur Aussagen aus den Leitlinien extrahiert, die hinsichtlich der Fragestellung von Relevanz sind. Bei den Übrigen wird keine Risikobewertung mittels Biomarker (für DiabetikerInnen bzw. PatientInnen mit erhöhtem Risiko) erwähnt.

3.1 RCTs

3.1.1 Hülsmann 2013¹

In diesem RCT wurden 300 PatientInnen mit (seit mind. 6 Monaten bekanntem) Diabetes Mellitus Typ 2 mit erhöhten NT-proBNP-Werten (> 125 pg/ml) aber ohne bekannter Herzerkrankung in 2 Gruppen randomisiert: Die Kontrollgruppe wurde leitliniengerecht an Diabetesambulanzen betreut, die Interventionsgruppe (intensified group) wurde zusätzlich an einer Herzambulanz vorstellig, wo ein Hochtitrieren der RAS-Antagonisten und Betablocker zur maximal erlaubten bzw. maximal tolerierten Dosis vorgenommen wurde. Der primäre Endpunkt nach 2 Jahren war Hospitalisierung/ Tod durch kardiales Ereignis.

Das mittlere Alter der PatientInnen lag bei $67,2 \pm 9,6$ Jahren (in Kontrollgruppe lag der Anteil der Frauen bei 43,3%, in der Interventionsgruppe bei 41,3%). Die mittlere Diabetesdauer lag ca. bei 15 ± 12 Jahren, der HbA1c bei ca. 7%.

Es gab 3 Todesfälle in der Interventionsgruppe und 5 Todesfälle in der Kontrollgruppe während der Studie. Alle Todesfälle bis auf 3 in der Kontrollgruppe hatten keine kardiale Ursache.

Die AutorInnen beobachteten in der intensivierten Gruppe eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse nach 2 Jahren, jedoch keine signifikante Reduktion des NT-proBNP-Spiegels.

Die AutorInnen schließen daraus, dass NT-proBNP ein geeigneter Biomarker zur kardiovaskulären Risikostratifizierung bei herzgesunden DiabetikerInnen sei, sodass ab einem Schwellenwert von >125 pg/ml mit hoch dosierter Gabe eines RAS-Antagonisten und Betablocker die Wahrscheinlichkeit von kardialen Ereignissen reduziert werden könne.

3.1.2 Winkler 2008⁹

Diese post-hoc-Analyse wurde mit Daten eines RCT durchgeführt, in dem 1255 dialysepflichtige DiabetikerInnen (18-80 Jahre, Hämodialyse seit < 2 Jahren) 4 Wochen lang mit entweder Atorvastatin oder Placebo behandelt wurden. Der primäre Endpunkt waren Tod kardialer Ursache, Myokardinfarkt oder Insult (zusammengefasst).

Für die vorliegende Analyse wurden der kombinierte primäre Endpunkt, Mortalität (allgemein), plötzlicher Tod, Insult, und Myokardinfarkt separat betrachtet. Die 1. Quartile von NT-proBNP (Baseline) lag ≤ 1433 pg/ml, die 4. Quartile umfasste Personen mit ≥ 9252 pg/ml (die LDL-Cholesterinwerte vor Beginn der Studie lagen bei 126 ± 30 mg/dl).

PatientInnen, deren NT-proBNP-Wert sich mehr als verdoppelte, hatten ein 51% höheres Risiko für plötzlichen Tod, ein 37% höheres Risiko für einen kardiovaskulären Endpunkt

(Herztod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Insult) und ein 46% höheres Risiko für Mortalität allgemein als Patienten mit gleichbleibenden Werten. Keine Assoziation von NT-proBNP mit Risiko für Insult oder Myokardinfarkt wurde entdeckt. NT-proBNP unterschied sich vor und nach dieser Studie nicht wesentlich zwischen der Atorvastatin- und Placebogruppe.

Die AutorInnen kamen zu dem Schluss, dass **ansteigendes** NT-proBNP ein Risikofaktor für plötzlichen Tod, einen kardiovaskulären Endpunkt und Mortalität bei dialysepflichtigen Typ2-DiabetikerInnen sei. Ob NT-proBNP geeignet ist zur Risikostratifizierung bei Überlegungen für die geeignete Behandlung muss weiterhin untersucht werden.

3.1.3 Paniagua 2007¹⁰

Dieser mexikanische RCT untersuchte 2 Jahre lang 965 Hämodialyse PatientInnen (42-45% mit Diabetes, durchschnittliche NT-proBNP-Werte in der Kontrollgruppe 13547 ± 13761 pg/ml bzw. in der Interventionsgruppe 13123 ± 13902 pg/ml), wobei die Kontrollgruppe die Standardtherapie erhielt, in der Interventionsgruppe zusätzlich auf eine Kreatininclearance von ≥ 60 L/wk/1,73 m² geachtet wurde. Die NT-proBNP-,Werte waren zu Beginn erhöht, und korrelierten signifikant mit der verbliebenen renalen Funktion aber nicht mit Gewicht oder Diabetes, und waren unabhängige Prädiktoren für Gesamtüberleben und kardiovaskuläre Mortalität (in Kontroll- und Interventionsgruppe), wobei das Gesamtüberleben besser war in den beiden untersten Quintilen (< 3465 pg/ml).

Die AutorInnen kamen zu dem Schluss, dass NT-proBNP ein eindeutiger Vorhersagewert ist für das Überleben der DialysepatientInnen und eigne sich zur Risikostratifizierung für gezielte therapeutische Interventionen.

3.2 Leitlinien Kardiologie

3.2.1 ESC Guidelines on CVD prevention in clinical practice, 2012¹¹

Novel biomarkers have only limited additional value when added to CVD risk assessment with the SCORE algorithm. High-sensitive CRP and homocysteine may be used in persons at moderate CVD risk.

Although the number of potential novel risk markers is ever expanding yearly, this number scales down to a level close to unity once the possible candidates have passed through the grading of clinical evidence. Emerging biomarkers were selected from published data, if tested as alternatives or on top of classical risk factors, for their ability to predict or modify 10-year cardiovascular morbidity or mortality. Only circulating biomarkers assessed by standardized and validated methods (and identified as risk factors worth translating into clinical practice) were considered in these guidelines, in a context of cost-effectiveness for assessment of individual risk in the general population.

Conclusio:

Keine neuen Risikomarker, nur validierte Biomarker für die Risikobewertung (CRP, Fibrinogen, Homozystein, lpa). NT-proBNP findet in der Leitlinie für Prävention von

kardiovaskulären Erkrankungen keine Erwähnung. Über etablierte und auch neue Biomarker gibt es wenig Evidenz, welche spezifischen Subgruppen davon profitieren könnten, besonders in der Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen

3.2.2 Joint British Societies' Guidelines on Prevention of CVD in clinical Practice, 2005¹²

Laut den Leitlinien zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen der britischen Fachgesellschaften zählen PatientInnen mit Diabetes Typ 1 + 2 zu Hochrisikogruppe und benötigen intensivere Behandlung: Lebensstilmodifikation und die adäquate Anwendung von antihypertensiver, lipidsenkender, glukosesenkender und anderen kardiovaskulär protektiven Therapien, um das kardiovaskuläre Gesamtrisiko zu reduzieren. Für die Identifikation und das Management von augenscheinlich gesunden Menschen mit hohem Risiko eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln, ist der Sektor der Primärversorgung verantwortlich. Die Entscheidung, diesen Menschen zu medikamentöser Therapie für die Reduktion von Blutdruck, Lipiden oder Blutzucker zu raten, sollte stark beeinflusst sein von der Einschätzung des Gesamtrisikos.

Conclusio:

Keine Empfehlung zu NT-proBNP zur Risikostratifizierung. Für DiabetikerInnen als Hochrisikogruppe Lebensstilmodifikation und evtl. medikamentöse Therapie.

3.2.3 Group Health, Cardiovascular Disease, Prevention, Screening, and Treatment Guideline 2012¹³

There are multiple published studies and meta-analyses on novel biomarkers used as risk predictors of CVD.

Among these are CRP, fibrinogen, homocysteine, lipoproteins, LP-PLA2, and many others. The studies are relatively large, prospective, and have long-term event follow-up. However, the majority were nested case-cohort studies, and CRP levels as well as other markers' levels were measured only once at baseline and the blood samples were stored for up to 10 years before analysis. Moreover, there were several possible uncontrolled risk factors and confounders unadjusted for in the analysis. Many of the studies did not report on the results of cerebrovascular and coronary events separately. The authors mainly presented the results in hazard ratios comparing the lowest with the highest tertile, quartile, or quintile values. The results may indicate a statistical association but do not show that the marker or test adds to the risk prediction. The association observed, however, is purely statistical and depends on the variables included in the analysis. An independent risk factor does not imply causality, and vice versa.

The USPSTF evaluated the use of nine nontraditional risk markers (high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), ankle-brachial index (ABI), leukocyte count, fasting blood glucose level, periodontal disease, carotid intima-media thickness, coronary artery calcification score as determined by electronbeam computed tomography, homocysteine level, and lipoprotein(a) level) to screen patients for CHD, particularly those at intermediate risk according to traditional risk factors (Framingham score). Based on that evaluation, the

*USPSTF issued a new guideline (Buckley 2009) with a conclusion that the **evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of using nontraditional risk factors to screen asymptomatic men and women with no histories of CHD to prevent subsequent CHD events.** (The USPSTF grades this as an “I” statement.)*

*There is **also insufficient evidence to determine the clinical benefits of screening for these markers in targeting therapy and reducing cardiovascular risk or events.***

Conclusio:

Keine Erwähnung von NT-proBNP als Risikomarker.

Generell wird von einem Screening asymptomatischer Männer und Frauen ohne Herzerkrankungen abgeraten, um mittels Biomarker die Therapie zu steuern und das kardiovaskuläre Risiko oder Ereignisse zu reduzieren.

3.2.4 AWMF/ DEGAM 2006 Herzinsuffizienz (derzeit überarbeitet)¹⁴

In der Erstdiagnostik bei Verdacht auf Herzinsuffizienz:

Eine Bestimmung von BNP-/proBNP-Spiegeln wird aufgrund unzureichender Evidenz für die hausärztliche Routinediagnostik nicht empfohlen (Evidenzlevel DIV, Empfehlung C)

3.2.5 AWMF chronische Herzinsuffizienz 2012¹⁵

Selbst bei chronischer Herzinsuffizienz sollte im ambulanten Bereich die Bestimmung der Plasmakonzentration der natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP nicht generell empfohlen werden (Empfehlungsgrad B).

Wenn eine Früherkennung bei asymptomatischen Personen mit erhöhtem Risiko für eine chronische Herzinsuffizienz durchgeführt werden soll, dann ist die Echokardiographie die Methode der ersten Wahl (Statement).

Sowohl neurohumorale Biomarker (BNP, NT-proBNP) als auch transthorakale Echokardiographie, die als Screeninginstrumente evaluiert wurden, können derzeit nicht als genügend spezifisch und sensitiv für ein bevölkerungsbezogenes Screening angesehen werden

Ein entscheidender Punkt bei der Nutzenbewertung von BNP und NT-proBNP ist das Fehlen einheitlicher und zuverlässiger Schwellenwerte zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz oder zur Erhärtung des Verdachts. Dies ist jedoch besonders notwendig, weil BNP und NT-proBNP-Spiegel durch mehrere Faktoren (Alter, Geschlecht, Begleitmedikation, Komorbiditäten) beeinflusst werden. Da die Serumspiegel von BNP und NT-proBNP diese Faktoren beeinflusst werden können, dürfen die ermittelten Werte nicht isoliert interpretiert werden, sondern ausschließlich im Kontext mit anderen klinischen Untersuchungsergebnissen.

Aufgrund der unzureichenden Evidenzlage wird der Einsatz von natriuretischen Peptiden zum Therapiemanagement oder zur Risikostratifizierung nicht empfohlen.

3.2.6 NICE Clinical Guideline No. 108: chronic Heart Failure (Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care), 2010¹⁶

Measure serum natriuretic peptides (B-type natriuretic peptide [BNP] or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide [NTproBNP]) in patients with suspected heart failure without previous MI. Be aware that high levels of serum natriuretic peptides can have causes other than heart failure (for example, left ventricular hypertrophy, ischaemia, tachycardia, right ventricular overload, hypoxaemia [including pulmonary embolism], renal dysfunction [GFR < 60 ml/minute], sepsis, chronic obstructive pulmonary disease [COPD], diabetes, age > 70 years and cirrhosis of the liver).

No further investigation was necessary for low MICE scores (MICE: Male, history of myocardial infarction, crepitations, ankle oedema):

Male 2 points
 history of myocardial infarction 6 points
 crepitations (knisternde Rasselgeräusche) 5 points
 and ankle oedema 3 points
 which gives scores between 0 and 16

Natriuretic peptide (NP) measurement prior to echo (if NP raised above threshold) was required for intermediate scores; The Guideline Development Group considered the issue of people who have risk factors for heart failure (advanced age, hypertension, diabetes mellitus, family medical history of cardiomyopathy, and family history of premature coronary heart disease). The presence of these risk factors would not significantly alter the probability of heart failure in the context of presenting symptoms, therefore it would be inappropriate to recommend immediate use of echocardiography in such circumstances.

Conclusio:

Bei Verdacht auf Herzinsuffizienz wird die Messung von BNP oder NT-proBNP empfohlen. Höhere Serumspiegel können jedoch auch andere Ursachen haben (Linksherzhypertrophie, Ischämie, Tachykardie, Rechtsherzbelastung, Hypoxämie, Nierenschäden, Sepsis, COPD, Diabetes, Alter > 70 Jahre und Leberzirrhose).

Für mittleres Risiko (mittels MICE) wird die Messung von Natriuretischen Peptiden vor einer Echokardiografie empfohlen. Diabetes ist ein Risikofaktor für Herzinsuffizienz. Das Vorliegen dieses Risikofaktors würde die Wahrscheinlichkeit von Herzinsuffizienz hinsichtlich Symptomatik nicht erheblich verändern, daher wäre eine sofortige Echokardiographie nicht angezeigt.

3.3 Leitlinien Diabetologie

In keiner der gefundenen Diabetes-Leitlinien wird die Bestimmung von NT-proBNP zur Risikostratifizierung hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen empfohlen.

4 Evidenz

3 **RCTs** untersuchten NT-proBNP-Werte bei DiabetikerInnen als möglicher Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Populationen und Interventionen sind sehr heterogen. Winkler und Paniagua untersuchten dialysepflichtige DiabetikerInnen mit wesentlich höheren NT-proBNP-Werten und höherem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen als Hülsmann (unterschiedliche Vortest-Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu DiabetikerInnen ohne Dialyse). Hülsmann und Paniagua kamen zu dem Schluss, dass sich NT-proBNP als Marker zur Risikostratifizierung eigne, Winkler konnte erkennen, dass das ansteigende NT-proBNP ein Risikofaktor für plötzlichen Tod, kardiovaskulären Endpunkt oder Mortalität sei, ob es zur Risikostratifizierung für Therapieentscheidung geeignet sei, sei weiter zu überprüfen.

In den 7 aufgefundenen **Diabetes- Leitlinien** aus dem Zeitraum 2009-2013 findet sich keine Empfehlung für NT-proBNP als Screeningtest bei herzgesunden Typ2-DiabetikerInnen.

In 6 der 12 aufgefundenen **Kardiologie- Leitlinien** aus dem Zeitraum 2005-2012 wurden Aussagen über NT-proBNP zur Risikostratifizierung gefunden. NT-proBNP wird empfohlen bei Verdacht auf Herzinsuffizienz. Es wird jedoch sowohl von neuen, nicht validierten Biomarkern als auch konkret von NT-proBNP zur Risikostratifizierung bei kardial symptomfreien Menschen im Sinne eines präventiven Screenings abgeraten. Diabetes wird als Hochrisikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen anerkannt, zu Lebensstilmodifikation und evtl. medikamentöse Therapie geraten.

Es gibt derzeit schwache Evidenz für den Nutzen der Bestimmung von NT-proBNP bei kardial symptomfreien DiabetikerInnen zur Risikostratifizierung hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen (plötzlicher Tod, Mortalität, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt, Gesamtüberleben) aus 3 RCTs, deren Populationen und Interventionen nur in 2 von 3 teilweise vergleichbar sind (dialysepflichtige DiabetikerInnen).

Kardiologie-Leitlinien (evidenzbasiert oder nicht-evidenzbasiert) raten nicht zur NT-proBNP-Bestimmung bei symptomfreien DiabetikerInnen zur präventiven Risikostratifizierung und in weiterer Folge intensivierten Therapiemaßnahmen.

In Diabetes- Leitlinien findet sich ebenfalls keine Empfehlung zur NT-proBNP-Bestimmung zur Risikostratifizierung.

5 Diskussion

In den Kardiologie- Leitlinien wird Diabetes (Typ 1 + 2) als Hochrisikofaktor anerkannt und zu Lebensstilmodifikation und evtl. medikamentöser Therapie geraten. Laut der Joint British Societies´ 2005 sei eine CVD-Risikoabschätzung (per Fragebogen) daher nicht erforderlich, Lebensstilmodifikation und entsprechende medikamentöse Behandlung seien umgehend einzuleiten und Zielbereiche definiert.

In den letzten 20 Jahren wurde eine Reihe von Risiko-/ Biomarkern als Prädiktoren für renale und kardiovaskuläre Komplikationen vorgestellt. Es gibt wenige Studien die systematisch testeten, ob eine kurzfristige Veränderung dieser Biomarker langfristig Schutz mit sich bringt.

Betti et al. zeigten 2009 in einer Querschnittuntersuchung einer asymptomatischen Hochrisikopopulation, dass die Prävalenz von diastolischer Dysfunktion des linken Ventrikels in dieser Population 5,1% sei und NT-proBNP wegen dem hohen negativen prädiktiven Wertes (NPV) im niedergelassenen Bereich zur Risikostratifizierung bei PatientInnen mit Hypertonie oder Diabetes geeignet (Schwellenwert 125 pg/ml) und kosteneffektiver sei als eine Echokardiografie¹⁷. Wie Miao et al. 2011 in einem Review aber dargelegten, zeigte die Ausrichtung der Therapie anhand eines einzigen Biomarkers wie Hämoglobin oder NT-proBNP, dass selbst eine höhere prognostischen Fähigkeit des Risikomarkers nicht automatisch bedeute, dass die spezifische Ausrichtung auf und die Veränderung des Biomarkers im Risikomanagement von DiabetikerInnen die Langzeit-Outcomes verbessere. Um das zu belegen, wird die Entwicklung von spezifischen Protokollen vorgeschlagen¹⁸.

Hülsmann et al. führten keine retrospektive Analyse durch, sondern belegen mit dem RCT (vgl. Wechselwirkungsdesign), dass eine intensivierete Therapie von Typ 2- DiabetikerInnen nach Risikostratifizierung durch NT-proBNP-Bestimmung zu einer Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse innerhalb der ersten 2 Jahre führen könne. Auch wenn dieses Ergebnis vielversprechend ist, ist die Studiengruppe klein und der Beobachtungszeitraum kurz. Es fehlen derzeit Studien, die diese Beobachtung an kardial symptomfreien Typ 2- DiabetikerInnen bestätigen könnten. Für weitere Forschung ist die Frage zu stellen, ob es bei symptomfreien Typ 2-DiabetikerInnen Unterschiede bei kardiovaskulären Outcomes (Hospitalisierung /Tod wegen Herzerkrankung) gäbe zwischen 2 Gruppen mit NT-proBNP unter bzw. über 125 pg/ ml (Baseline) mit gleicher Standardtherapie nach den Diabetes-Leitlinien, um die Vorhersagekraft des Biomarkers bei gleicher Therapie zu erforschen. Bemerkenswert ist, dass sich der NT-proBNP-Wert sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe nach Abschluss der Studie im Vergleich zum Anfang nicht wesentlich verändert hat. Es wurde jedoch bei kardial symptomfreien DiabetikerInnen ein Hochtitrieren der RAS-Antagonisten und Betablocker zur maximal erlaubten bzw. maximal tolerierten Dosis vorgenommen. Die post-hoc-Analyse mit Vergleich des ähnlichen Überlebens der Interventionsgruppe (150 Personen) mit PatientInnen mit niedrigen NT-proBNP-Werten (1135 Personen), welche von der Studie zu Beginn aufgrund der niedrigen Werte ausgeschlossen worden waren und über deren Behandlung die Publikation keine Auskunft gibt, ist wenig aufschlussreich.

Anlässlich eines Vortrages im Rahmen der Tagung der AG Herzinsuffizienz 2012 berichtete Univ.Prof. Clodi davon, dass laut einer Untersuchung an der Diabetesambulanz MedUni Wien 2007 37% der DiabetikerInnen bei Erstvorstellung NT-proBNP-Werte $>125\text{pg/ml}$ aufweisen, $\frac{2}{3}$ dieser PatientInnen seien anamnestisch herzgesund¹⁹. Hildebrandt bemerkte 2009²⁰, dass ein Screening in einer nicht selektiven Population nicht kosteneffektiv sein würde, eher bei Populationen mit höherer Vortest- Wahrscheinlichkeit für Herzinsuffizienz wie PatientInnen mit Diabetes, Hypertonie und stabiler KHK, aber die Evidenz dafür noch zu schwach sei. Es gebe noch einen Mangel an Daten für DiabetikerInnen und mangelndes Wissen über valide Cut-off-Werte. Für PatientInnen mit kardialer Symptomatik existieren zwar Schwellenwerte, diese sind jedoch nicht einheitlich zwischen Europa und den USA bzw. innerhalb europäischer Leitlinien. Bei vorliegender Fragestellung geht es jedoch nicht nur um den Nutzen einer NT-proBNP-Bestimmung für alle DiabetikerInnen, sondern auch welche therapeutische Konsequenz sich bei erhöhtem Wert ergeben soll.

Wie in Kapitel 1.3 dargestellt, besteht jedoch derzeit kein (weltweiter) Konsens hinsichtlich Schwellenwerte, weder für PatientInnen mit kardialer Symptomatik noch für kardial symptomfreie Hochrisikogruppen. Hülsmann definierte in seiner Studie den Schwellenwert bei 125pg/ml . Im Abstract einer japanischen Studie (2011, Volltext konnte nicht aufgefunden werden), in der diagnostische und prognostische Bedeutung von NT-proBNP für Herzinsuffizienz und kardiovaskulärer Mortalität bei Typ 2-DiabetikerInnen überprüft wurde, kamen die AutorInnen zu dem Schluss, dass ProbandInnen über 60pg/ml ein deutlich höheres Risiko für CVD und Tod hatten als die mit Werten $< 60\text{pg/ml}$ und kardiale wie auch renale Funktion sich im NT-proBNP widerspiegeln und NT-proBNP nicht nur das Risiko für künftige kardiovaskulären Erkrankungen ausdrückt, sondern auch über die Progression von chronischer Nierenerkrankung Auskunft geben kann und daher als Biomarker zur Risikostratifizierung geeignet sei– mit Schwellenwert 60pg/ml ²¹. Tarnow et al. (2006) untersuchten Typ 2-DiabetikerInnen mit Normo-, Mikro- und Makroalbuminurie in einer prospektiven Beobachtungsstudie und bemerkten eine Assoziation zwischen NT-proBNP-Werten über dem Median (62pg/ml) und höherer Mortalität (gesamt und kardiovaskulär) in allen 3 Gruppen²². Wo der Schwellenwert liegen soll und ob es Unterschiede zwischen DiabetikerInnen und nicht- DiabetikerInnen gibt, gilt es also weiter abzuklären.

Hülsmann et al. haben nicht nur den Wert bestimmt, sondern auch eine intensivierete medikamentöse Therapie durchgeführt. Die relevante Fragestellung ist, ob (und ab welchem Schwellenwert) die Biomarker-basierte Entscheidung besser als die herkömmliche Entscheidungsstrategie dazu geeignet ist, die Typ 2-DiabetikerInnen zu finden, die hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte von der intensivierten kardial wirksamen medikamentösen Therapie profitieren sowie die zu finden, die nicht davon profitieren. Diese Frage kann derzeit nicht eindeutig beantwortet werden. Der patientenrelevante Nutzen (Morbidity, Mortalität, Lebensqualität, etc.) und der Nutzen aus gesellschaftlicher Sicht (Nutzen und Risiko in Relation zu den damit verbundenen Kosten) bleiben unklar.

6 Schlussfolgerung

Diabetes ist ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Für Menschen mit hohem Risiko, die bisher noch keine klinisch manifesten kardiovaskulären Erkrankungen entwickelt haben, wird derzeit in Leitlinien zu Lebensstilmodifikation und evtl. erforderlicher medikamentöse Therapie geraten.

Kardiologie-Leitlinien (evidenzbasiert oder nicht-evidenzbasiert) empfehlen derzeit keine zur NT-proBNP-Bestimmung bei symptomfreien DiabetikerInnen zur präventiven Risikostratifizierung und in weiterer Folge intensivierten Therapiemaßnahmen. In Diabetes-Leitlinien findet sich ebenfalls keine Empfehlung zur NT-proBNP-Bestimmung zur Risikostratifizierung. Der empfehlenswerte Zeitpunkt für eine NT-proBNP-Messung im Behandlungsalgorithmus von DiabetikerInnen ist derzeit unklar.

Es gibt derzeit schwache Evidenz für den Nutzen der Bestimmung von NT-proBNP bei kardial symptomfreien DiabetikerInnen zur Risikostratifizierung hinsichtlich kardiale Ereignisse (plötzlicher Tod, Mortalität, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt, Gesamtüberleben) aus 3 RCTs, deren Populationen und Interventionen nur in 2 von 3 teilweise vergleichbar sind (dialysepflichtige DiabetikerInnen). Es gibt daher unzureichende Evidenz über die prognostische Fähigkeit von NT-proBNP im Sinne eines Screenings für kardiale Ereignisse bei symptomfreien PatientInnen. Es besteht zu dieser Fragestellung weiterhin Forschungsbedarf an RCTs (große Multicenterstudien) oder guten prospektiven Beobachtungsstudien mit ausreichender Stichprobengröße und Langzeitbeobachtungen für die Population der kardial symptomfreien DiabetikerInnen, um adäquate multivariate Analysen zu ermöglichen und zu klären, ob die zusätzliche NT-proBNP-Messung zur Risikostratifizierung nützlich ist.

NT-proBNP hat eine hohe Sensitivität und niedrigere Spezifität bei PatientInnen mit (Verdacht auf) Herzinsuffizienz, jedoch ist die Validität dieses Parameters bei Typ 2-DiabetikerInnen im Hinblick auf kardiales Risiko wenig erforscht. Der NT-proBNP-Wert ist alters-, geschlechts- und testabhängig und wird von Begleiterkrankungen und Medikamenten beeinflusst. Generell gibt es weltweit unter den KardiologInnen keinen Konsensus hinsichtlich eines einheitlichen Schwellenwertes für PatientInnen mit kardialer Symptomatik. Es ist derzeit auch nicht geklärt, ob sich dieser Schwellenwert für symptomfreie Typ 2 – DiabetikerInnen unterscheidet. Es besteht somit Forschungsbedarf zu den Varianten von optimalen Schwellenwerten für die klinische Anwendung, insbesondere den möglichen Einfluss von klinischen Faktoren und Subgruppenpopulationen im Hinblick auf diese optimalen Schwellenwerte.

Die Datenlage ist insgesamt unbefriedigend. Aufgrund schwacher Evidenz und fehlender Empfehlung in Kardiologie- oder Diabetesleitlinien kann derzeit nicht zur routinemäßigen Bestimmung von NT-proBNP bei Typ 2-DiabetikerInnen zur Risikostratifizierung und in Folge intensivierten kardial wirksamen medikamentösen Therapie geraten werden, wobei auch aktuelle Leitlinien keine rezenten wissenschaftlichen Ergebnisse beinhalten. Aber es muss in weiteren wissenschaftlichen Publikationen die Relevanz der Ergebnisse der Hülsmann-

Studie 2013 (Bestimmung von NT-proBNP bei symptomfreien Typ 2-DiabetikerInnen und Schwellenwert für therapeutische Konsequenz) bewiesen werden.

7 Literaturverzeichnis

¹ Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, Adlbrecht C, Prager R, Luger A, Pacher R, Clodi M. PONTIAC: NT-proBNP selected PreventiOn of cardiac eveNts in a populaTion of dlabetic patients without A history of Cardiac disease. A prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* (2013), doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.069

² Wilbacher I: NT-proBNP als Marker zur Diagnostik und Prognose von Herzinsuffizienz, http://www.hauptverband.at/mediaDB/789557_Herzinsuffizienzmarker.pdf, abgerufen am 08.08.2013

³ Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannell WB (1974). Morbidity and mortality in the Framingham population. Sixteen year follow up. *Diabetes*; 23: 105-111.

⁴ ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012, <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/33/14/1787.full.pdf>, abgerufen am 08.08.2013

⁵ Internetseite von Roche Diagnostics: http://www.cobas.com/home/products_services/cobas_h_232_poc_system.html, abgerufen am 08.08.2013

⁶ Hildebrandt P, Collinson PO, Doughty RN, Fuat A, Gaze DC, Gustafsson F, Januzzi J, Rosenberg J, Senior R, Richards M Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. *Eur Heart J.* 2010 Aug;31(15):1881-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehq163. Epub 2010 June

⁷ The University of Iowa (UIHC) Department of Pathology LABORATORY SERVICES HANDBOOK Update 2012: http://www.healthcare.uiowa.edu/path_handbook/handbook/test2621.html, abgerufen am 08.08.2013

⁸ BERT VAES, WOUTER DE RUIJTER, JACOBIJN GUSSEKLOO, JAN DEGRYSE The accuracy of plasma natriuretic peptide levels for diagnosis of cardiac dysfunction and chronic heart failure in community-dwelling elderly: a systematic review. *Age and Ageing* 2009; 38: 655–662 doi: 10.1093/ageing/afp157

⁹ Winkler K, Wanner Ch, Drechsler CH, Lilienthal J, März W, Krane V: Change in N-terminal-pro-B-type-natriuretic-peptide and the risk of sudden death, stroke, myocardial infarction, and all-cause mortality in diabetic dialysis patients. *Eur Heart J.* 2008 September; 29(17): 2092–2099.

¹⁰ Paniagua R, Amato D, Mujais S, Vones E, Ramos A, Correa-Rotter R, Horl W. Predictive Value of Brain Natriuretic Peptides in Patients on Peritoneal Dialysis: Results from the ADEMEX Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 March; 3(2): 407–415.

¹¹ ESC Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice, 2012, <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-CVD-prevention.pdf>, abgerufen am 07.08.2013

¹² Joint British Societies' Guidelines on Prevention of CVD in Clinical Practice, 2005, http://heart.bmj.com/content/91/suppl_5/v1.full.pdf+html, abgerufen am 07.08.2013

-
- ¹³ Group Health, Cardiovascular Disease, Prevention, Screening, and Treatment Guideline 2012, <http://www.ghc.org/all-sites/guidelines/ascvd.pdf>, abgerufen am 07.08.2013
- ¹⁴ AWMF: DEGAM, Leitlinie Nr. 9, Herzinsuffizienz, 2006 (derzeit überarbeitet), http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-014_S3_Herzinsuffizienz_Lang_11-2006_09-2011.pdf, abgerufen am 07.08.2013
- ¹⁵ AWMF: chron. Herzinsuffizienz, 2012, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz.pdf, abgerufen am 07.08.2013
- ¹⁶ NICE Clinical Guideline No. 108: chronic Heart Failure (Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care), 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0046956/>, abgerufen am 07.08.2013
- ¹⁷ Betti I, Castelli G, Barchielli A et al. The role of N-terminal PRO-Brain Natriuretic Peptide and Echocardiography for Screening Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction in a Population at High Risk for Heart Failure. The PROBE-HF Study. J Card Failure 2009 Vol 15 No. 5
- ¹⁸ Yan Miao, Paul A. Smink, Dick de Zeeuw, and Hiddo J. Lamberts Heerspink Drug-Induced Changes in Risk/Biomarkers and Their Relationship with Renal and Cardiovascular Long-Term Outcome in Patients with Diabetes. Clinical Chemistry 2011 (57):2 186–195
- ¹⁹ Kahlhammer G. Bericht über das Consensus-Meeting der AG Herzinsuffizienz 2012 – Diabetes und koronare Herzerkrankung, Universum Innere Medizin/ Kardiologie 1/2012, <http://www.medmedia.at/univ-innere-medizin/ag-herzinsuffizienz-2012-diabetes-und-koronare-herzerkrankungen/>, abgerufen am 07.08.2013
- ²⁰ Hildebrandt P. Natriuretic peptides: prediction of cardiovascular disease in the general population and high risk populations. Dis Markers. 2009;26(5-6):227-33. doi: 10.3233/DMA-2009-0632
- ²¹ Hamano K, Takahashi M, Ooka A, Tanaka A, Komi R. N-Terminal ProBNP(NT-ProBNP) Is a Predictor of the Progression of CKD as Well as CVD in Type 2 Diabetes, Abstract Number 620-P, 2011, http://professional.diabetes.org/Abstracts_Display.aspx?TYP=1&CID=87179, abgerufen am 13.08.2013
- ²² Tarnow L, Gall MA, Hansen BV, Hovind P, Parving HH Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and mortality in type 2 diabetes. Diabetologia. 2006 Oct;49(10):2256-62. Epub 2006 Aug 26.