



NT-PRO-BNP ALS MARKER ZUR DIAGNOSTIK UND PROGNOSE VON HERZINSUFFIZIENZ

Soweit in diesem Kontext personenbezogene Bezeichnungen nur in weiblicher oder nur in männlicher Form angeführt sind, beziehen sie sich generell auf Frauen und Männer in gleicher Weise.

Für den Inhalt verantwortlich: Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger,
A-1031 Wien, Kundmangasse 21, Tel. +43.171132-3616,
e-mail: ewg@hvb.sozvers.at

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	2
2	Kurzbericht	3
3	Definition und Hintergrund	5
4	Fragestellung.....	6
5	Methodik der Beantwortung	7
6	Ergebnisse Evidenz	8
6.1	Guidelines	8
6.2	Systematische Literaturreviews	12
6.3	Weitere Studien.....	13
6.4	Zusammenfassung der Evidenz	15
7	Ergebnisse aus den SV Daten	16
7.1	Konkrete Arzneimittelkosten in Österreich.....	16
7.2	Was kostet ein Echokardiogramm und wie viele werden pro Jahr abgerechnet?	18
7.3	Stationäre Aufenthalte wegen Hauptdiagnose Herzinsuffizienz (I50).....	19
7.4	Was kostet ein Facharztbesuch im Quartal?	20

2 Kurzbericht

NT-proBNP und BNP sind Laborparameter, natriuretische Peptide, die für die Diagnostik, Prognose- und Risikoeinschätzung der Herzinsuffizienz eingesetzt werden können.

Zusammenfassung der Evidenz:

Es besteht sehr einheitliche gute Evidenz für die Messung von BNP oder NT-proBNP

- bei Patienten mit Verdacht auf Herzinsuffizienz zum Ausschluss derselben im niedergelassenen Ordinationssetting (hohe Spezifität, hoher negativer Prädiktwert)
- bei Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz zur Prognoseeinschätzung
- bei Patienten mit erhöhten Werten für die direkte Überweisung zu einem Echokardiogramm bzw. weiteren Untersuchungsmodalitäten

Es besteht gute einheitliche Evidenz dafür,

- dass valide Cut-off Werte für BNP und NT-proBNP fehlen, und dass die Werte testabhängig und altersabhängig sind
- dass BNP und NT-proBNP gut vergleichbar sind

Es besteht gute einheitliche Evidenz dafür,

- dass BNP als Werkzeug für das Therapiemanagement **nicht** ausreichend evaluiert ist
- dass BNP **nicht geeignet** ist als Screeningtest bei symptomfreien Personen

Es besteht weiters Evidenz für eine positive Korrelation zwischen HbA1C und BNP, sowie für die Differentialdiagnose der Ursache eines Pleuraergusses.

Kurzantwort zu den gestellten Fragen:

Was kostet ein Facharztbesuch im Quartal?

Ein abgerechneter Fall beim Internist kostete im Jahr 2009 € 98,7, beim Allgemeinmediziner € 45,67. Die Zahl der Fälle beim Internisten pro anspruchsberechtigten Personen im Jahr 2009 betrug bei der VAEB 0,42, bei der BVA 0,41, bei der SVA 0,199 und bei den GKKs (kumuliert) 0,18.

Was kostet ein Echokardiogramm? Wie viele Echokardiogramme werden pro Jahr abgerechnet?

2008 wurde eine Frequenz von 183.804 (bei Internisten 182.769) mit einem Umsatz von 6.744.869 € abgerechnet. Das sind Absolutkosten von 36,7 € pro Echokardiogramm, wobei die Tarife zwischen den einzelnen KV Trägern variieren. Die Leistung wurde von 587 verschiedenen Ärzten erbracht, davon waren 574

Internisten.

Konkrete Arzneimittelkosten in Österreich?

Die Gesamtkosten für Verordnungen von Medikamenten zur Herzinsuffizienzbehandlung (Definition und Auswahl siehe S 16) beliefen sich im Jahr 2009 auf 271,3 Mio € bei einer Zahl von 18,5 Mio Verordnungen.

Stationäre Aufenthalte?

Im Jahr 2009 gab es insgesamt 24.732 Krankenhausaufenthalte mit Hauptdiagnose I50, das sind durchschnittlich 29,6 Aufenthalte pro 10.000 Einwohnern.

Sonstiges: Von der Firma Roche Diagnostics GmbH wurde im Dezember 2010 (zeitgleich mit dem Einlangen der Anfrage im HV) eine Einladung zur Online-Fortbildung (3 Fortbildungspunkte nach DFP Richtlinie §26 (3)) über die Herzinsuffizienz-Diagnostik mittels NT-proBNP an niedergelassene Ärzte ausgesandt. Für die Teilnahme wird unter anderem auch mit dem Erhalt eines Kaffeebechers als "Dankeschön" geworben.

Anmerkung: Es scheint hiermit der Schnelltest für die Ordination beworben zu werden. Grundsätzlich ist von Schnelltests abzuraten, da sie teurer sind als eine im Großlabor automatisierte Messung, und da die Testgenauigkeit durch die hohe Untersuchervariabilität leidet.

Empfehlung

Um mit der Herzinsuffizienzdiagnostik die richtigen Patienten mit Verdacht bzw. bereits diagnostizierte Patienten auch im niedergelassenen Bereich entsprechend zu versorgen ohne dabei unselektiv in Richtung Screening zu tendieren wird vorgeschlagen, NT-proBNP und den von Guidelines empfohlenen Algorithmus für die weiterführende Diagnostik bzw. die Versorgung nach bereits erfolgter Diagnostik Stadien gerecht im niedergelassenen Bereich entsprechend abgestuft (Allgemeinmediziner - Herzschwestern - spezialisierte Kardiologen) anzubieten, was so spezialisiert am ehesten einem Disease Management Programm entspricht, bei dem bereits Patienten mit hohem Risiko oder leichten Symptomen inkludiert werden könnten. Die Abschätzung von Umfang und Auswirkungen eines solchen DMPs könnte vorab in einem Modell simuliert werden.

Die hohe Spezifität und der gute negative Prädiktivwert für die BNP oder NT-proBNP Testung ergibt eine gute Ausschlussquote für bestehenden Herzinsuffizienz-Verdacht bei bestehender Symptomatik. Allerdings ist der Einsatz als Screeningtool bei asymptomatischen Patienten deswegen ungeeignet, weil kein Cut-off Wert für Herzinsuffizienz ja/nein definiert ist.

Autorin: Mag. Ingrid Wilbacher, PhD

Review: Dr. Irmgard Schiller-Frühwirth, Dr. Gottfried Endel

3 Definition und Hintergrund

Das atrial natriuretic peptide (ANP) und das B-type natriuretic peptide (BNP) werden im Myocard über die Vorstufen proANP und proBNP synthetisiert, die dann in die korrespondierenden biologisch inaktiven amino-terminalen Segmente der Vorstufenmoleküle (amino-terminal pro-atrial natriuretic peptide NT-proANP; amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide NT-proBNP) gespalten werden. In der klinischen Routine und im wissenschaftlichen Setting sind BNP und NT-proBNP die häufigsten gemessenen Parameter, allerdings haben beide ihre Limitationen. So hat beispielsweise BNP eine höhere Kurzzeitvariabilität (Halbwertszeit 12-22 Minuten) als NT-proBNP (Halbwertszeit 60-90 Minuten), andererseits betrifft NT-proBNP den Abbau und die Polymerisation. Daher kann die amino-terminale Region ungenügend zugänglich sein für eine Messung und damit zu unterschätzten NT-proBNP Levels führen. Während ANP eine zu kurze Halbwertszeit hat (2-5 Minuten), wird NT-proANP bereit für diagnostische und prognostische Zwecke bei der Herzinsuffizienz genutzt, und scheint robuster zu sein, wenn variierende Bewegungsaktivität beim Patienten auftreten. Allerdings wird die Diagnose- und Prognosegenauigkeit des NT-proANP als dem BNP/NT-proBNP unterlegen berichtet.

Echokardiogramm/ Echokardiografie nennt man die Untersuchung des Herzens mittels Ultraschall. Sie kann transthorakal durch Aufsetzen des Schallkopfes auf den Brustkorb (nicht-invasiv von "außen") und transösophageal über Einführen des Schallkopfes in die Speiseröhre erfolgen.

4 Fragestellung

Welches Vorgehen eignet sich am besten, um die Effekte einer Honorierung von NT-proBNP im niedergelassenen Bereich mit den SV-Trägern zu diskutieren

Welche relevanten Zahlen lassen sich aus dem Datenstand der Träger im Hinblick auf die Herzinsuffizienz herausfiltern, insbesondere:

- Was kostet ein Facharztbesuch im Quartal?
- Was kostet ein Echokardiogramm?
- Wie viele Echokardiogramme werden pro Jahr abgerechnet?
- Konkrete Arzneimittelkosten in Österreich?
- Stationäre Aufenthalte?

5 Methodik der Beantwortung

Literaturrecherche in Pubmed und Cochrane DSR zur Evidenzbeschreibung

Datenrecherche in BIG zur Erhebung der Kosten von Echokardiographie, stationären Aufenthalten, Facharztbesuch-Kosten und Arzneimittelkosten

Suchstrategie zur Literaturrecherche:

Search History 16.12.2010

Search	Most Recent Queries	Time	Result
#2	Search nt-probnp heart failure AND Pacher	05:15:21	15
#1	Search nt-probnp heart failure	05:14:58	1350

In den Ergebnissen von #1 befinden sich 173 Reviews.

Die Ergebnisse von #2 betreffen die Publikationen von Prof.Dr. Pacher und wurden alle im Volltext bestellt (nachdem sie der Anfrage leider nicht beiliegen).

In der LitDb wurden 77 relevante Studien inkludiert (exkludiert wurden Studien über Kinder, im Setting IBS, Studien mit Volltext in Fremdsprache, Tierversuchsergebnisse). Am 16.12.2010 wurden 24 Texte (Systematische Reviews, Metaanalysen, Pacher-Studien) bestellt.

Die Suche in Cochrane liefert kein passendes Ergebnis.

6 Ergebnisse Evidenz

6.1 Guidelines

ECS Guidelines für Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz²

Plasmakonzentrationen von natriuretischen Peptiden sind brauchbare Biomarker in der Diagnose der Herzinsuffizienz und beim Management von Patienten mit bekannter chronischer Herzinsuffizienz. Es besteht Evidenz für deren unterstützenden Einsatz bei Diagnose, Einstufung, Einschätzung der Spitalsaufnahme/-Entlassung, und Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Die Evidenz für deren Nutzen bei der Beobachtung und Adaptierung von medikamentösen Therapien ist weniger klar bewiesen. Die normale Plasmakonzentration bei einem unbehandelten Patienten hat einen hohen negativen Vorhersagewert und schließt Herzinsuffizienz als Symptomursache praktisch aus. Dies kann eine entscheidende Rolle spielen, vor allem im Bereich der Allgemeinmedizin bzw. im niedergelassenen Bereich. Hohe Werte der natriuretischen Peptide trotz optimaler Behandlungseinstellung zeigen eine sehr schlechte Prognose. BNP und NT-proBNP Messungen wurden als Instrumente für Diagnose und Management der Herzinsuffizienz eingeführt, sie steigen als Reaktion der Herzwandbelastung (myocardial wall stress). Üblicherweise werden geringere Messniveaus bei Patienten mit stabiler linksventrikulärer systolischer Funktion beobachtet. Es gibt keinen klar definierten Cut-off Wert für keines der beiden Peptide für die Diagnose von Herzinsuffizienz. Aufgrund der relativ langen Halbwertszeit der natriuretischen Peptide können rasche Veränderungen beim linksventrikulären Fülldruck und rasche Veränderungen der Peptide unerkannt bleiben. Weitere Zustände, die mit erhöhten Werten der natriuretischen Peptide einhergehen können, sind: linksventrikuläre Hypertrophie, Tachykardie, Rechtsherzüberlastung, Herzmuskelschämie, Hypoxaemie, renale Dysfunktionen, höheres Alter, Leberzirrhose, Sepsis und Infektionen. Übergewichtigkeit und Behandlung können das Niveau der natriuretischen Peptide senken. Die Bestimmung der natriuretischen Peptide kann auch bei der Entscheidung zur Spitalsentlassung und zum Monitoring einer bestehenden Therapie der Herzinsuffizienz nützlich sein³.

HFSA (Heart Failure Society of America) comprehensive heart failure practice guideline⁴

Die Routineerhebung der Plasmapeptide BNP und NT-proBNP Konzentration als Teil einer Screeninguntersuchung für Herzinsuffizienz bei asymptomatischen Personen wird nicht empfohlen (Evidenzstärke B: Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien, Post hoc Analysen, Subgruppenanalysen, prospektive Beobachtungsstudien oder Register).

Australische Guidelines für die Prävention, Entdeckung und das Management

von chronischer Herzinsuffizienz 2006⁵

Die Rolle der BNP Messungen entwickelt sich zunehmend, jedenfalls konnte bisher gezeigt werden, dass die Diagnosegenauigkeit für Patienten mit unerklärter Dyspnoe damit verbessert wird. Bei Patienten mit neu auftretenden Symptomen, bei denen die Diagnose nach ersten Untersuchungen unklar bleibt, und bei denen kein Echokardiogramm in entsprechender Zeit organisiert werden kann, ist die Messung des BNP oder NT-proBNP hilfreich. In dieser Situation macht ein normaler Wert die Diagnose der Herzinsuffizienz unwahrscheinlich (vor allem dann, wenn der Patient keine herzspezifischen Medikamente nimmt), bei erhöhten Werten sind weitere Untersuchungen wie ein Echokardiogramm berechtigt. Plasma BNP Messung kann ebenfalls hilfreich sein bei Patienten mit Dyspnoe-Anfällen, vor allem mit einem hohen negativen Vorhersagewert zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz (Empfehlungsgrad B)⁶.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network⁷

Das Brain natriuretic peptide (BNP) und das N terminal-pro-BNP (NT-proBNP) sind Peptidhormone, die im Herz bei Spaltung eines Vorläufers (pro BNP) produziert werden. BNP verursacht Natriurese, Diurese, Vasodilatation und Muskelrelaxation. NT-proBNP ist inaktiv. Plasma BNP und NT-proBNP Konzentrationen sind bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhöht und zeigen einen Zusammenhang von Höhe und NYHA Stadium. Die Evidenz für die klinische Effektivität des BNP als Diagnosewert für Herzinsuffizienz wurde in einem HTA (health technology assessment) des NHS Quality Improvement Scotland mit 19 inkludierten Beobachtungs-Studien (11 zu BNP, 8 zu NT-proBNP) gezeigt.⁸ Die gepoolte Sensitivität für die Diagnose der Herzinsuffizienz bei BNP war 0,91 (CI 0,9-0,93), die Spezifität 0,73 (CI 0,71-0,75). Die gepoolte Sensitivität für NT-proBNP war 0,91 (CI 0,88-0,93), die Spezifität 0,76 (CI 0,75-0,77). Weil ein einzelner Cut-off-Wert für die Diagnose der Herzinsuffizienz (HF) nicht existiert ist die realistische Interpretation dahingehend, dass sehr niedrige Werte mit hoher Genauigkeit eine Herzinsuffizienz ausschließen, sehr hohe Werte eine HF sehr wahrscheinlich machen, auch wenn sonst (noch) keine Symptome vorliegen. Zwischenwerte sollten als unklar gelten und eine weiterführende Untersuchung veranlassen. Der obere Grenzbereich von *normal* ist vom Alter, Geschlecht und Ethnie beeinflusst und muss entsprechend individuell interpretiert werden, abhängig von der Messart. BNP und NT-proBNP sind geeignet für ausgedehnte Screening Untersuchungen bei Patienten mit Verdacht auf chronische Herzinsuffizienz, vorausgesetzt der entsprechenden Qualitätskontrolle der Messung und der Auswahl der entsprechenden Cut-off Werte für die getesteten Patienten. Die BNP Werte fallen unter Therapie mit z.B. Diuretika, daher ist die Sensitivität bei Patienten mit entsprechenden Behandlungsarten geringer.

- BNP oder NT-BNP sollte als Parameterwert wahrgenommen werden, der die Notwendigkeit für ein Echokardiogramm bei Patienten mit Verdacht auf Herzinsuffizienz detektiert
- Bei der Diagnose der Herzinsuffizienz sollte BNP und NT-proBNP vor Therapiebeginn als Referenzwert gemessen werden.

NHS Schottland⁹

Zusammenfassung der HTA basierten Empfehlungen

Nutzung der BNP Messung im niedergelassenen Bereich (primary care)

1. Allgemeinmediziner, die keine EKGs schreiben oder interpretieren, sollten die BNP Messung in Anspruch nehmen, um zu entscheiden, ob und welche weitere Untersuchungen zur Entdeckung einer Herzinsuffizienz notwendig sind. Der BNP Test sollte in erster Linie zum Ausschluss einer HF dienen.
2. Es existiert keine gute Evidenz für die BNP Messung als Unterstützung der Allgemeinmediziner in der Interpretation von Herzinsuffizienz-Verdacht, wenn der Allgemeinmediziner EKGs schreibt und interpretiert, und in der Lage ist Abnormalitäten zu erkennen.

Nutzung der BNP Messung im Akutbehandlungsbereich

3. BNP sollte keinesfalls das Echokardiogramm ersetzen
4. Ärzte in Aufnahmestationen sollten BNP Messungen additiv zu anderen klinischen Informationen nutzen, wenn aufgrund der Präsentation der Symptome in der Standarduntersuchung die Diagnose unklar bleibt und zeitlich ein Echokardiogramm nicht indiziert ist. Hierbei sollte der BNP Test zur Ausschließung einer Herzinsuffizienz genutzt werden. Allerdings sollte die Empfehlung hinsichtlich ihrer Kosteneffektivität evaluiert werden

Cut-off der BNP Werte

5. BNP Konzentrationen steigen mit zunehmendem Alter in der normalen Population und empfohlene Grenzwerte sollte dies mit beinhalten. Wenn Grenzwerte nicht verfügbar sind, müssen die Kliniker darauf achten, dass sie eine geringere Aussagekraft haben, vor allem hinsichtlich der Spezifität in einer älteren Population mit Herzinsuffizienzverdacht
6. Kliniker und Labormanager sollten hinsichtlich der Empfehlungen bei Cut-off Werten kooperieren und sicherstellen, dass ihre Cut-off Empfehlungen eine hohe Sensitivität auch für leichtere Formen der Herzinsuffizienz bieten.

Arten des BNP Tests

7. Die Art der Testung sollte an das jeweilige klinische Setting angepasst werden, sowohl für die räumliche als auch zeitlich rasche Zusammenarbeit zwischen Kliniker und Labor, damit höchste Qualität für die Entscheidungsfindung gewährleistet wird. Alle Tests sollten den Akkreditierungskriterien der regulierenden Stellen entsprechen

Generelles

8. Die BNP Testung sollte nicht zur therapeutischen Entscheidungsfindung genutzt werden, solange nicht große prospektive Studien dazu vorliegen. Bisher zeigen Studien den prognostischen Nutzen der BNP Messung, aber zu Grenzwerten braucht es noch weitere Forschung
9. Managed clinical networks, die Allgemeinmediziner inkludieren, die selbst keine EKGs schreiben oder interpretieren (und daher BNP Messungen nutzen), sollten robuste Herzinsuffizienz-Überweisungs-Leitlinien entwickeln,

die das Einleiten weiterer Untersuchungen (und EKG) nach bestimmten BNP Werten zu entscheiden helfen. Die Leitlinienkonformität sollte gemessen und eingefordert werden.

10. Die behandelnden Stellen/ Personen sollten klar und rechtzeitig Patienten und Betreuer über die jeweilige Diagnose und ihre Erstellung informieren, und sicherstellen, dass diese Information schriftlich nachzulesen ist.

Weitere Forschung

- Sollte den zusätzlichen Nutzen von BNP Tests evaluieren, wenn niedergelassene Ärzte sowieso EKGs schreiben und genau interpretieren
- Sollte die clinical effectiveness für die Therapieeinleitung evaluieren bei Patienten, die eine Anamnese mit Symptomen der Herzinsuffizienz und erhöhte BNP Werte aufweisen und bei denen ein limitierter Zugang zu einer Echokardiographie besteht, dabei sollte der klinische Nutzen für die Therapieeinleitung vor Sicherstellung der Diagnose ermittelt werden
- Die Nützlichkeit des BNP bei der Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz erforschen. Die entsprechenden Empfehlungen sollten der jeweils neuesten Evidenz angepasst werden

NHS UK¹⁰

Die Autoren untersuchten in einem systematic Review die Diagnosegenauigkeit verschiedener Parameter zur Diagnostik von Herzinsuffizienz und potentieller Anwendungen im primary care Bereich, sowie den Impact möglicher Diagnosestrategien im Gesundheitssystem.

An Symptomen war Dyspnoe das einzige Symptom mit hoher Sensitivität (89%), aber mit schlechter Spezifität (51%). Klinische Zeichen mit relativ hoher Spezifität inkludierten die Anamnese mit Herzinfarkt (89%), Orthopnoe (89%), Ödeme (72%), erhöhtem jugularen Venedruck (70%), Kardiomegalie (85%), zusätzliche Herzgeräusche (99%), Lungenkrepitation (81%) und Hepatomegalie (97%). Allerdings war bei all diesen Zeichen die Sensitivität gering (zwischen 11 und 53%).

Bei den Untersuchungen hatten EKG (89%), BNP (93%) und NT-proBNP (93%) hohe Sensitivitäten, Lungenröntgen war moderat spezifisch (76-83%, aber nicht hoch sensitiv (67-68%). BNP war genauer als EKG, mit einer relativen diagnostischen Odds Ratio von 0,32 (sign). Zwischen BNP und NT-proBNP war kein Unterschied in der Testgenauigkeit, die Berechnungen hatten eine gute Validität in verschiedenen Datensets. Ein Modell, das EKG statt BNP einsetzte, war von geringerem Vorhersagewert.

Die Autoren entwickelten daraus einen einfachen klinischen Pfad: bei einem Patienten, der Atemnot zeigt und bei dem eine Herzinsuffizienz vermutet werden kann, sollte direkt eine Echokardiographie durchgeführt werden, wenn eine Herzinfarktanamnese oder basale Krepitationen bestehen, wenn der Patient männlich ist und Knöchelödeme zeigt; ansonsten sollte ein BNP gemessen werden und dann zur Echokardiographie überwiesen werden, wenn der Wert abnorme Werte

zeigt.

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass ihre Analyse wichtige Veränderungen für die bestehenden NICE-Empfehlungen ergibt, nämlich sollte erstens BNP (oder NT-proBNP) vor dem EKG empfohlen werden, und zweitens sollten Patienten danach direkt zur Echokardiographie überwiesen werden, ohne zwischengeschaltete andere Untersuchungen.

6.2 Systematische Literaturreviews

Davenport et al. 2006¹¹ kommen in einem Systematic Review mit Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass auf Basis der existierenden Evidenz das EKG, und BNP sowie NT-proBNP Laborwerte für die Diagnostik der linksventrikulären systolischen Dysfunktion (LVSD; Herzinsuffizienz) gut sensitiv sind. Allerdings kann die Nutzung abnormaler Testergebnisse für die Selektion von Patienten für eine Echokardiographie zu einer Überversorgung führen. Derzeit besteht kein wissenschaftlicher Beweis für die Beurteilung ob einer der Tests (Labor versus EKG) oder die Kombination beider Tests vorzuziehen ist. Die zusätzlichen Kosten für die BNP Messung ist nicht notwendigerweise durch eine höhere Testgenauigkeit gerechtfertigt.

Balion et al. 2007¹² fanden eine große Zahl an Therapiestudien, die multiple BNP und NT-proBNP Messungen in verschiedenster Weise in ihren Daten präsentieren. Generell zeigen all diese Studien eine Reduktion der BNP und NT-proBNP Konzentrationen durch die Behandlung und gleichzeitige Verbesserung klinischer Messungen. Trotzdem beinhalten diese Studien begrenzte Information darüber ob BNP Veränderungen als Werkzeug für das Therapiemonitoring genutzt werden können. Es ist nicht bekannt, ob eine Therapie, die nach BNP oder NT-proBNP Werten adjustiert wird, für den Patienten einen erhöhten Nutzen bringt und wann jeweils umgestellt werden sollte. Soll ein Zielwert (wie für den HbA1C Wert bei Diabetes) erreicht werden oder eine bestimmte Höher der Zunahme oder der Veränderung?

AHRQ 2006¹³ berichten, dass in allen Settings die diagnostische Genauigkeit für BNP und NT-proBNP vor allem für den Ausschluss einer bestehenden Herzinsuffizienz sehr gut ist. Für die Prognose bei Herzinsuffizienz sind BNP und NT-proBNP sehr verlässliche unabhängige Vorhersageparameter für die Mortalität und andere kardiale Endpunkte bei Personen mit koronarer Herzkrankheit oder erhöhtem Risiko dafür, und für Patienten mit diagnostizierter Herzinsuffizienz. Es besteht ungenügende Evidenz für den Wert des BNP als Screeninginstrument und für den Einsatz zum Therapiemonitoring bei Patienten mit chronischer stabiler Herzinsuffizienz.

Clerico et al. 2007¹⁴ zeigen in einem Systematic Review, dass sowohl BNP als auch NT-proBNP ohne Unterschied beide eine hohe diagnostische Genauigkeit und

klinische Relevanz für die Einschätzung der Herzinsuffizienz haben, und zwar sowohl bei akuter als auch bei chronischer Manifestation.

Berger et al. 2009¹⁵ zeigen, dass der NT-proBNP Wert vor Implantation eines cardiac resynchronisation devices (frei übersetzt ein Schrittmacher mit Defibrillator) seinen prognostischen Wert bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz behält. Die Messung des NT-proBNP 3 Monate nach Implantation des Geräts, die die therapeutische Wirkung der Synchronisationstherapie und anderer eingesetzter Therapiearten reflektiert, ist ein besserer Vorhersagewert für den Outcome als der Basiswert des NT-proBNP. Interessant ist die Beobachtung, dass Patienten mit gering erhöhtem NT-proBNP Wert in ähnlichem Maß profitierten wie Patienten mit höheren NT-proBNP Werten. Innerhalb dieser Studie ist es nicht möglich, einen Cut-off Wert für NT-proBNP zu definieren, um die Patienten für die Synchronisationstherapie danach entsprechend zu selektieren. Die Analyse des richtigen Spektrums der Erkrankungsschwere für die Intervention der Synchronisationstherapie ist ein Zusammenspiel aus ärztlicher Kunst, Wissenschaft und der Komplexität der Medizin.

Die gepoolten Sensitivitäten und Spezifitäten aus 7 Studien in **Worster et al. 2007**¹⁶ für die Ursachendiagnostik der Atemnot als Zeichen der Herzinsuffizienz im Notfallsetting erreichen 70-72%.

6.3 Weitere Studien

Berger et al. 2010¹⁷ untersuchten die Outcome-Rate (Hospitalisierung und Tod) und den zusätzlichen Effekt eines NT-proBNP Monitorings bei Patienten mit Herzinsuffizienz nach Krankenhausaufenthalt hinsichtlich unterschiedlicher Versorgungsarten, nämlich eines intensiven Patientenmanagements mit regelmäßiger Therapieanpassung durch einen Herzspezialisten (BM), einer multidisziplinären Betreuung bestehend aus 2 Konsultationen eines Herzspezialisten und der Heimbetreuung durch eine spezialisierte Krankenpflegeperson für Patienten mit Herzinsuffizienz, und einer üblichen Standardbetreuung (usual care) durch den Hausarzt anhand eines ausführlichen Arztbriefes mit Empfehlung aus der Klinik. Bei der Betreuung durch Herzspezialisten im Anschluss an den Krankenhausaufenthalt wurden die Therapieentscheidungen mittels NT-proBNP Monitorings unterstützt. Die kombinierte Endpunktmessung Spitalsaufnahmen und Tod zeigten die besten Ergebnisse für die Patientengruppe, die über Herzspezialisten intensiv gemanagt wurde, die zweitbesten für die Patientengruppe, die von den Herzschwestern extramural betreut wurde, und die am wenigsten guten Ergebnisse für die Gruppe mit usual care.

Anmerkung: Die Ergebnisse dieser Studie sprechen für ein DMP für Patienten mit Herzinsuffizienz

Clodi et al. 2008¹⁸ zeigen eine statistische Korrelation zwischen HbA1C und NT proBNP Werten mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,336.

Moertl et al. 2008¹⁹ untersuchten den prognostischen Wert sequentieller Messungen des NT-proBNP bei 166 ambulanten Herzinsuffizienzpatienten und kommen zu dem Schluss, dass der Vorhersagewert von der Höhe des momentanen NT-proBNP Wertes abhängt. Relative Veränderungen des NT-proBNP liefern wichtige Informationen bei Patienten mit hohem NT-proBNP Ausgangswert, nicht aber bei Patienten mit niedrigem NT-proBNP Wert.

Moertl et al. 2009²⁰ berichten eine gute und vergleichbare Verwendbarkeit von MR-proANP, NT-proBNP und BNP als Marker für die Beurteilung der linksventrikulären Dysfunktion und als unabhängigen Mortalitätsvorhersagewert bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Wird eine neue Testmethode angewandt, welche auf die Mittelregion des Moleküls gerichtet ist, so übertrifft das MR-proANP das BNP und NT-proBNP in der Mortalitätsvorhersagewertigkeit. Gründe dafür könnten die neue Technologie der Messung, aber auch die höhere biologische Stabilität des MR-proANP im Körper sein, obwohl die renale Dysfunktion als Confounder die prognostische Überlegenheit des MR-proANP über BNP und NT-proBNP nicht beeinflusste.

Neuhold et al. 2008²¹ zeigen, dass auch Copeptin, als Vorläufer des Vasopressin (das selbst als Hormon entsprechenden Schwankungen unterliegt und daher in der Messung schwer interpretierbar ist) dem BNP ähnlich die Prognose der chronisch systolischen Herzinsuffizienz auch in weniger schweren Stadien bestimmbar macht.

BNP korreliert positiv mit HbA1C²² **und Bewegung** (exercise training) beeinflusst die Höhe von BNP und NT-proBNP wesentlich²³.

NT-proBNP zeigt eine Sensitivität von 95%, eine Spezifität von 94%, einen positiven Vorhersagewert von 14,12 und einen negativen Vorhersagewert von 0,06 für die Differenzierung der Ursache eines Pleuraerguß als bedingt durch Herzinsuffizienz ja oder nein²⁴.

Hülsmann et al. 2005²⁵ kommen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass N-ANP, N-BNP und BNP vergleichbare Prognosewertigkeit in einer typischen klinischen Kohorte haben. Die Hormone sind vornehmlich unterschiedlich in ihrer Testgenauigkeit, wobei der N-ANP die geringsten falsch negativen Resultate liefert. Jedenfalls können alle drei Neurohormone sicher für die Diagnose der Herzinsuffizienz herangezogen werden.

Hülsmann et al. 2008²⁶ zeigen in dieser Studie an einer unselektierten Kohorte an 631 Diabetespatienten einen starken unabhängigen Zusammenhang zwischen der Höhe der NT-proBNP Werte und der Kurzzeitprognose kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus. Außerdem können durch den hohen negativen Prädiktivwert Personen identifiziert werden, die kein intermediäres Risiko für ein kardiovaskuläres Event haben.

Mair 2007²⁷ fasst den "State of the art" der kardialen Labordiagnostik zusammen und

berichtet, dass trotz vielversprechender Daten aus der Framingham-Studie und anderen epidemiologischen Studien eine routinemäßige BNP oder NT-proBNP Bestimmung im Rahmen der Primärprävention durch die Datenlage noch nicht gerechtfertigt ist.

6.4 Zusammenfassung der Evidenz

Es besteht sehr einheitliche gute Evidenz für die Messung von BNP oder NT-proBNP

- Bei Patienten mit Verdacht auf Herzinsuffizienz zum Ausschluss derselben im niedergelassenen Ordinationssetting (hohe Spezifität, hoher negativer Prädiktwert)
- Bei Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz zur Prognoseeinschätzung
- Bei Patienten mit erhöhten Werten für die direkte Überweisung zu einem Echokardiogramm bzw. weiteren Untersuchungsmodalitäten

Es besteht sehr gute einheitliche Evidenz dafür

- Dass valide Cut-off Werte für BNP und NT-proBNP fehlen, und dass die Werte testabhängig und altersabhängig sind
- Dass BNP und NT-proBNP gut vergleichbar sind

Es besteht gute einheitliche Evidenz dafür

- Dass BNP als Werkzeug für das Therapiemanagement nicht ausreichend evaluiert ist
- Dass BNP nicht geeignet ist als Screeningtest bei symptomfreien Personen

Es besteht weiters Evidenz für eine positive Korrelation zwischen HbA1C und BNP, sowie für die Differentialdiagnose der Ursache eines Pleuraergusses.

7 Ergebnisse aus den SV Daten

7.1 Konkrete Arzneimittelkosten in Österreich

Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz nach den ESC Guidelines

Table 20 Dosages of commonly used drugs in heart failure

	Starting dose (mg)		Target dose (mg)	
ACEI				
Captopril	6.25	t.i.d.	50–100	t.i.d.
Enalapril	2.5	b.i.d.	10–20	b.i.d.
Lisinopril	2.5–5.0	o.d.	20–35	o.d.
Ramipril	2.5	o.d.	5	b.i.d.
Trandolapril	0.5	o.d.	4	o.d.
ARB				
Candesartan	4 or 8	o.d.	32	o.d.
Valsartan	40	b.i.d.	160	b.i.d.
Aldosterone antagonist				
Eplerenone	25	o.d.	50	o.d.
Spirolactone	25	o.d.	25–50	o.d.
β-Blocker				
Bisoprolol	1.25	o.d.	10	o.d.
Carvedilol	3.125	b.i.d.	25–50	b.i.d.
Metoprolol succinate	12.5/25	o.d.	200	o.d.
Nebivolol	1.25	o.d.	10	o.d.

Anhand dieser Darstellung wurden folgende ATC Verordnungen abgefragt: C09AA (ACE Hemmer), C09BA (ACE Hemmer + Diuretika), C09BB (ACE Hemmer + Calcium Kanalblocker), C09CA (ARB), C09DA (ARB+Diuretika), C09DB (ARB + Calcium Kanalblocker), C03DA (Aldosteron Antagonisten), C07AB (Betablocker), C07BB (Betablocker + Diuretika), sowie C01A (Digoxin), C01DA (Nitrate), C02 (Hydralazine) dem Algorithmus in den ESC Guidelines folgend.



HMDB
 VERORD00
 JAHR 2009
 MONAT Gesamt Jahr
 VKAT Gesamt
 BOXKASS Gesamt
 ALTER Gesamt
 MVSTKASS Gesamt
 LVSTKASS Gesamt
 VERREG Gesamt
 ABGREG Gesamt
 TYPAPOTH Gesamt
 VSCHFACH Alle Vertragspartner
 HAUSAPO Gesamt

	KOST	VORD
- C01A	837.503	155.301
- C01DA	4.661.314	469.144
- C02	37.171.281	1.695.396
- C03DA	4.855.176	188.068
- C07AB	28.671.016	3.372.824
- C07BB	4.467.440	447.681
- C09AA	32.566.294	4.069.410
- C09BA	50.379.185	3.924.276
- C09BB	3.358.341	136.518
- C09CA	40.817.418	1.701.317
- C09DA	58.296.971	2.198.210
- C09DB	5.228.033	167.111
gesamt	271.309.973,05	18.525.256,00

Die Gesamtkosten für Verordnungen von Medikamenten, die auch zur Herzinsuffizienzbehandlung verwendet werden, beliefen sich im Jahr 2009 auf 271,3 Mio € bei einer Zahl von 18,5 Mio Verordnungen.

7.2 Was kostet ein Echokardiogramm und wie viele werden pro Jahr abgerechnet?



Hono
METAHONO
JAHR 2008

LEISTUNG Echokardiographie mit zweidimensionaler Darstellung inklusive TM -Registrierung (inkl. Befunderstellung und Befunddokumentation=Print und Me~daten)

	Frequenz		Umsatz		Anz. Ärzte	
	Gesamt	Innere Medizin	Gesamt	Innere Medizin	Gesamt	Innere Medizin
Alle Sozialversicherungsträger	183.804	182.769	6.744.869	6.656.161	587	574
Gebietskrankenkassen	172.845	171.819	6.368.028	6.279.626	231	224
WGKK	519	519	16.659	16.659	7	7
NÖGKK	28.444	28.444	1.528.296	1.528.296	47	47
BGKK	3.240	3.240	178.945	178.945	11	11
OÖGKK	37.218	36.287	1.085.889	1.002.047	38	32
STGKK	67.487	67.487	1.957.863	1.957.863	52	52
KGKK	6.917	6.917	352.351	352.351	18	18
SGKK	22.138	22.138	920.551	920.551	25	25
TGKK	6.565	6.470	313.526	308.966	27	26
VGKK	317	317	13.948	13.948	6	6
Betriebskrankenkassen	0	0	0	0	0	0
Versicherungsanstalt öffentlich Bediensteter	5.194	5.190	186.982	186.837	109	107
VAEB	1.934	1.931	60.803	60.710	96	93
SVgW	3.831	3.829	129.056	128.988	151	150
SVB	0	0	0	0	0	0

Die Abfrage wurde aus dem HONO Würfel im BIG erstellt. Die Tabelle zeigt die Leistung *Echokardiographie mit zweidimensionaler Darstellung inklusive TM -Registrierung (inkl. Befunderstellung und Befunddokumentation=Print und Me~daten)* mit einer **erbrachten Frequenz von 183.804** (bei Internisten 182.769) im Jahr **2008** (letzte verfügbare Daten), und einem Umsatz von 6.744.869 €. Das sind Absolutkosten von **36.7 € pro Echokardiogramm**, wobei die Tarife zwischen den einzelnen KV Trägern variieren. Die Leistung wurde von 587 verschiedenen Ärzten erbracht, davon waren 574 Internisten.

7.3 Stationäre Aufenthalte wegen Hauptdiagnose Herzinsuffizienz (I50)

Österreich

ICD-10-Kapitel: (I50) Herzinsuffizienz

Jahr: 2009

Kennzahl: Anzahl der Hauptdiagnosen pro 10.000 Einwohner (bezogen auf die Einwohnerzahlen 2009)

Darstellung: Kennzahl und Abweichung vom Ö-Wert

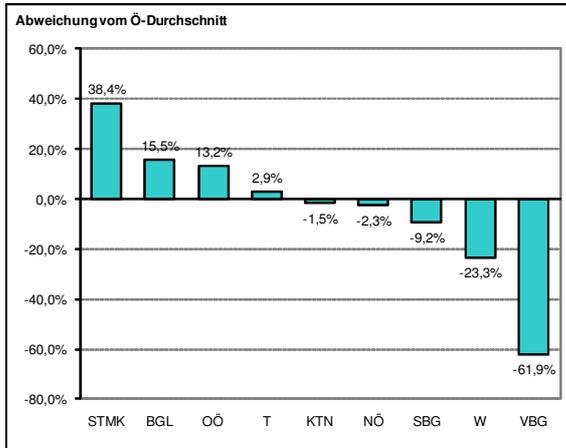
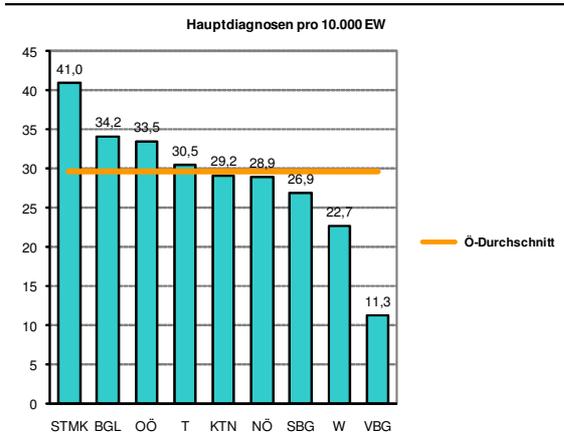
ACHTUNG: Basisdatenmaterial!

Für Interpretationen sind statistische Grundsätze (z.B. bei kleinen Fallzahlen) und Kausalitäten (z.B. medizinische Kausalität) zu berücksichtigen.
Dieses Datenmaterial dient ausschließlich den am Steuerungsprozess beteiligten Akteuren zur internen Verwendung.



Geschlecht: Gesamt Alter: Gesamt Belagstagsgruppe: Gesamt Entlassungsart: Gesamt

	Österreich	STMK	BGL	OÖ	T	KTN	NÖ	SBG	W	VBG
Anzahl der Hauptdiagnosen	24.732	4.948	968	4.728	2.146	1.635	4.641	1.422	3.830	414
Hauptdiagnosen pro 10.000 EW	29,6	41,0	34,2	33,5	30,5	29,2	28,9	26,9	22,7	11,3
Abweichung vom Ö-Wert	0,00%	38,44%	15,51%	13,25%	2,91%	-1,47%	-2,32%	-9,22%	-23,31%	-61,95%



Im Jahr 2009 gab es insgesamt 24.732 Krankenhausaufenthalte mit Hauptdiagnose I50 mit durchschnittlichen 29,6 Aufenthalten pro 10.000 Einwohnern. Die regionale Verteilung nach Wohnort der Patienten und Zahl der Aufenthalte zeigt die GIS Karte.

Österreich (Versorgungsregionen)

ICD-10-Kapitel: (I50) Herzinsuffizienz

Jahr: 2009

Kennzahl: Anzahl der Hauptdiagnosen pro 10.000 Einwohner (bezogen auf die Einwohnerzahlen 2009)

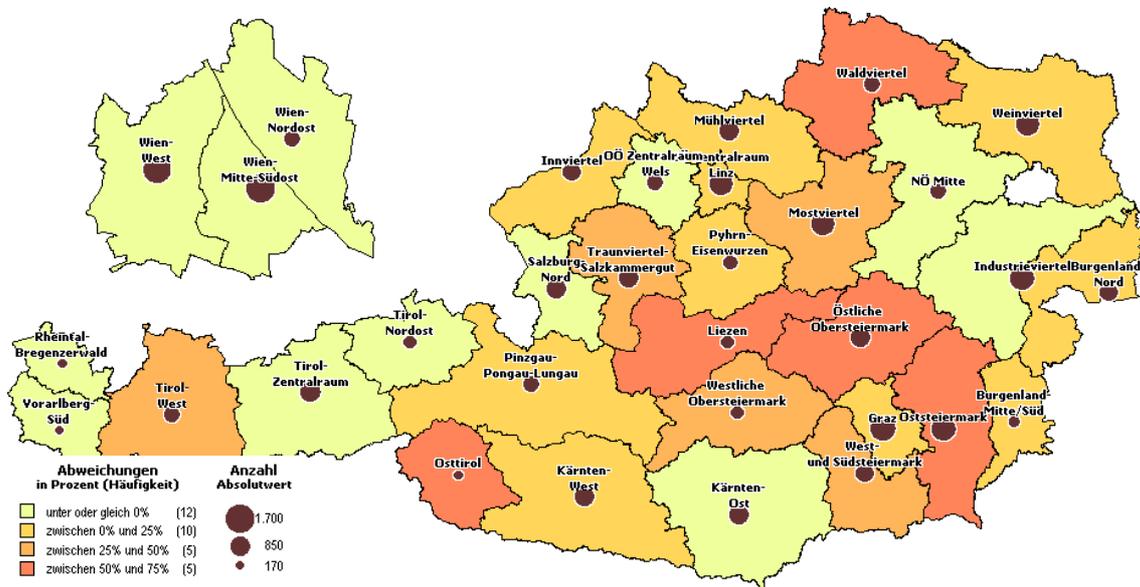
Darstellung: Kennzahl und Abweichung vom Ö-Wert

Geschlecht: Gesamt Alter: Gesamt Belagtagsgruppe: Gesamt Entlassungsart: Gesamt

ACHTUNG: Basisdatenmaterial!

Für Interpretationen sind statistische Grundsätze (z.B. bei kleinen Fallzahlen) und Kausalitäten (z.B. medizinische Kausalität) zu berücksichtigen.

Dieses Datenmaterial dient ausschließlich den am Steuerungsprozess beteiligten Akteuren zur internen Verwendung.



7.4 Was kostet ein Facharztbesuch im Quartal?

Die verwendeten Zahlen sind nicht pro Quartal, sondern pro Jahr, Zahlen für die Darstellung pro Quartal sind derzeit im HV noch nicht verfügbar. Die Definition eines "Facharztbesuchs" wurde auf e-card-Erstkonsultation ("Fall") festgelegt. Die Darstellung der Ärztekostenstatistik zeigt den abgerechneten Betrag pro Fall im Vergleich zwischen Internisten und Allgemeinmedizinern im Zeitverlauf von 1999 bis 2009, wobei der Index (100%) auf 1999 gelegt ist. **Ein abgerechneter Fall beim Internist kostete im Jahr 2009 € 98,7, beim Allgemeinmediziner € 45,67.** Seit 1999 hat eine 27%ige Kostensteigerung bei Internisten und eine 20%ige Steigerung bei Allgemeinmedizinern pro Fall stattgefunden.

Das Kennzahlenmodell für alle KV Träger zeigt die Unterschiede in den abgerechneten Kosten pro e-card Erstkonsultation pro Jahr bei Internisten.

Arztekostenstatistik für den Zeitraum 1999 - 2009

Verrechnungsstelle: Alle Verrechnungsstellen
 Kennzahl: Abgerechneter Betrag pro Fall
 Verglichen werden Fachgruppe Interne Medizin und Ärzte für Allgemeinmedizin

Achtung!
 Dieses Datenmaterial dient ausschließlich den am Steuerungsprozess beteiligten Akteuren zur internen Verwendung

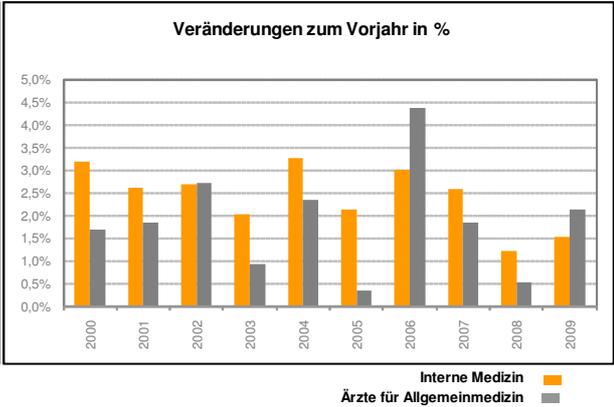
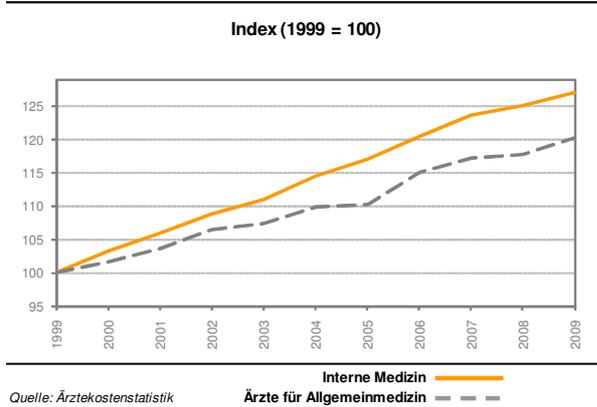
Absolutwerte in €	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Interne Medizin	77,71	80,19	82,28	84,50	86,20	89,01	90,91	93,63	96,05	97,21	98,70
Ärzte für Allgemeinmedizin	37,96	38,60	39,30	40,37	40,75	41,70	41,85	43,68	44,49	44,72	45,67

rot = höchster Wert

Index	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Interne Medizin	100,00	103,19	105,87	108,73	110,92	114,54	116,98	120,49	123,60	125,09	127,01
Ärzte für Allgemeinmedizin	100,00	101,69	103,55	106,37	107,36	109,88	110,26	115,08	117,21	117,81	120,31

rot = größter Anstieg

Zwischenjährliche Veränderung	1999	1999/2000	2000/01	2001/02	2002/03	2003/04	2004/05	2005/06	2006/07	2007/08	2008/09
Interne Medizin	-	3,19%	2,60%	2,70%	2,01%	3,27%	2,13%	3,00%	2,58%	1,20%	1,54%
Ärzte für Allgemeinmedizin	-	1,69%	1,84%	2,72%	0,93%	2,34%	0,35%	4,37%	1,85%	0,52%	2,12%



Quelle: Ärztekostenstatistik

Kennzahlenmodell für alle KV-Träger

Achtung! Basisdatenmaterial zur internen Verwendung. Für Interpretationen ist zu berücksichtigen, dass betrags- und leistungsrechtliche Unterschiede in der KV nach dem ASVG, GSVG, BSVG und B-KUVG bestehen. Rechnungsabschlüsse und Statistiken werden nach unterschiedlichen Kriterien erstellt.

BIG.

Zähler: Abgerechneter Betrag Interne Medizin
 Nenner: Erstkonsultationen Interne Medizin
 Jahr: 2009
 KV-Träger: WGKK
 Altersstandardisierung: NEIN

Absolutwerte WGKK 2009
 Zähler: 29.189.560
 Nenner: 349.081

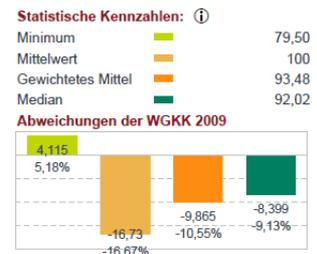
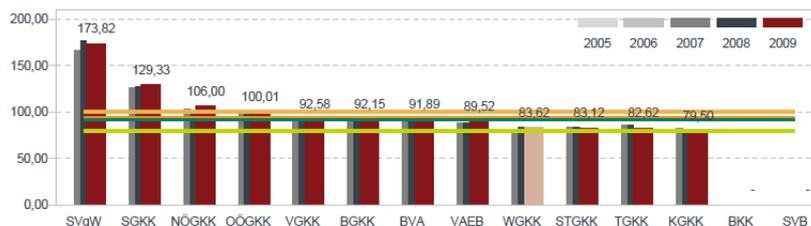
Zwischenjährliche Veränderung (%)	SVgW	SGKK	NÖGKK	OÖGKK	VGKK	BGKK	BVA	VAEB	WGKK	STGKK	TGKK	KGKK	BKK	SVB
2005/06	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2006/07	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007/08	+6,66	+1,14	-1,78	+1,60	+2,79	+0,42	-0,95	+0,46	+3,18	+0,31	-0,29	-1,45	-	-
2008/09	-2,24	+1,30	+4,34	+1,17	+0,45	-0,28	+1,22	+1,15	+0,31	-1,23	-3,59	-2,20	-	-

x,xxx = höchster Wert im Jahr

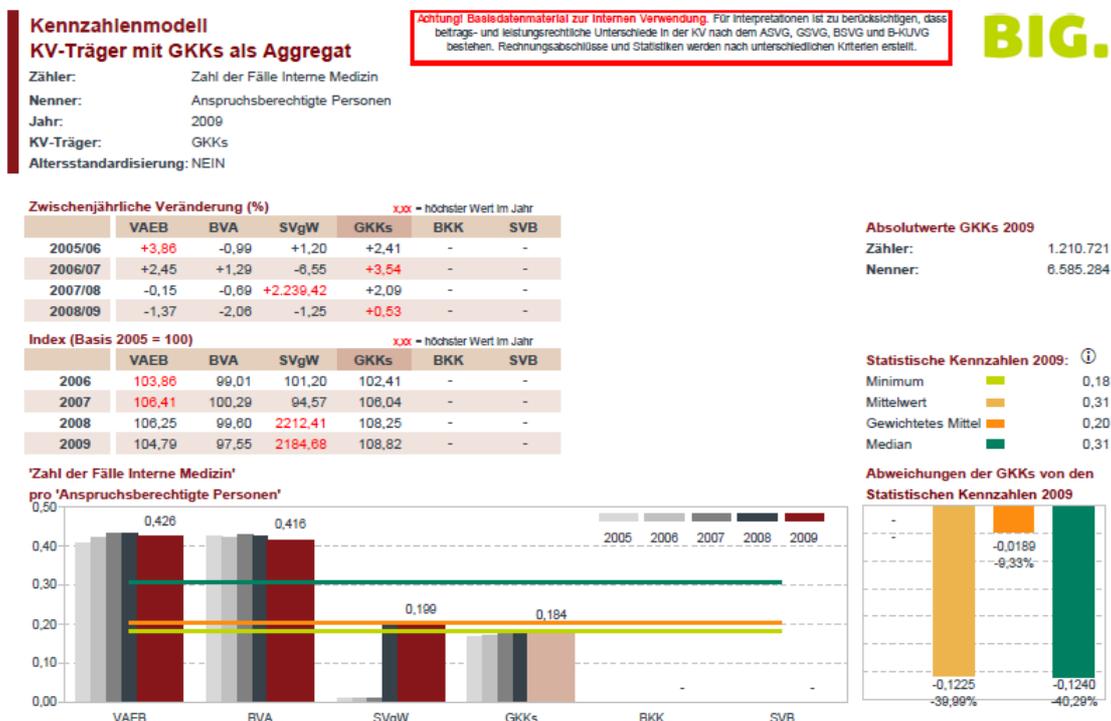
Index (Basis 2005 = 100)	SVgW	SGKK	NÖGKK	OÖGKK	VGKK	BGKK	BVA	VAEB	WGKK	STGKK	TGKK	KGKK	BKK	SVB
2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

x,xxx = höchster Wert im Jahr

'Abgerechneter Betrag Interne Medizin' pro 'Erstkonsultationen Interne Medizin'



Die Zahl der Fälle beim Internisten pro anspruchsberechtigten Personen im Jahr 2009 betrug bei der VAEB 0,42, bei der BVA 0,41, bei der SVA 0,199 und bei den GKKs (kumuliert) 0,18.



¹ Moertl D, Berger R, Struck J, Gleiss A, Hammer A, Morgenthaler NG, Bergmann A, Huelsmann M, Pacher R. Comparison of midregional pro-atrial and B-type natriuretic peptides in chronic heart failure: influencing factors, detection of left ventricular systolic dysfunction, and prediction of death. J Am Coll Cardiol. 2009 May 12;53(19):1783-90. Zitiert Hobbs 202, Sakurai 2003, Doust 2005, Felker 2006, Alakopsala 2004, Seidler 1999, Liang 2007, Tsutamoto 1997, Dickstein 1995, Dickstein 1997, Wijbenga 1999, Choy 1994, Yamamoto 1996, und Hammerer-Lercher 2001.

² ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008† The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). European Heart Journal (2008) 29, 2388–2442
 doi:10.1093/eurheartj/ehn309

³ Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001;22:1527–1560.

und

Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie MR, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Garcia MA, Dickstein K, Albuquerque A, Conthe P, Crespo-Leiro M, Ferrari R, Follath F, Gavazzi A, Janssens U, Komajda M, Morais J, Moreno R, Singer M, Singh S, Tendera M, Thygesen K. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26: 384–416.

In

ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008† The Task

Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European Heart Journal* (2008) 29, 2388–2442

doi:10.1093/eurheartj/ehn309

⁴ Evaluation of patients for ventricular dysfunction and heart failure: HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, Katz SD, Klapholz M, Moser DK, Rogers JG, Starling RC, Stevenson WG, Tang WH, Teerlink JR, Walsh MN. Evaluation of patients for ventricular dysfunction and heart failure: HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2010 Jun;16(6):e44-56. [109 references]

⁵ Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia, 2006. National Heart Foundation of Australia, Cardiac Society of Australia and New Zealand, Chronic Heart Failure Guidelines Expert Writing Panel. Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia, 2006. Sydney (Australia): National Heart Foundation of Australia; 2006 Nov. 79 p. [335 references]

⁶ Referenziert auf Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, Pacher R. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002 May 21;105(20):2392-7.

⁷ Management of chronic heart failure A national clinical guideline Scottish Intercollegiate Guidelines Network ISBN 1899893 94 6 First published 2007 www.sign.ac.uk

⁸ Craig J, Bradbury I, Cummins E, Downie S, Foster L, Stout A. The use of B-type natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP) in the investigation of patients with suspected heart failure. Glasgow: NHS Quality Improvement Scotland; 2005. (Health Technology Assessment Report 6).

⁹ NHS Quality Improvement Scotland 2005 ISBN 1-903961-49-1

¹⁰ Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs FD. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess*. 2009 Jul;13(32):1-207, iii

¹¹ Davenport C, Cheng EY, Kwok YT, Lai AH, Wakabayashi T, Hyde C, Connock M. Assessing the diagnostic test accuracy of natriuretic peptides and ECG in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2006 Jan;56(522):48-56.

¹² Balion C, McKelvie RS, Reichert S, Santaguida P., Booker L, Worster A, Raina P, McQueen MJ, Hill S. Monitoring the response to pharmacologic therapy in patients with stable chronic heart failure: Is BNP or NT-proBNP a useful assessment tool? *Clinical Biochemistry* 41 (2008) 266-276.

¹³ Balion C, Santaguida P, Hill S, Worster A, McQueen M, Oremus M, McKelvie R, Booker L, Fagbemi J, Reichert S, Raina P. Testing for BNP and NT-proBNP in the Diagnosis and Prognosis of Heart Failure. Evidence Report/Technology Assessment No. 142. (Prepared by the McMaster University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0020). AHRQ Publication No. 06-E014. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2006.

¹⁴ Clerico A, Fontana M, Zyw L, Passino C, Emdin M. Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP immunoassays in chronic and acute heart failure: a systematic review. *Clin Chem*. 2007 May;53(5):813-22. Epub 2007 Mar 23.

¹⁵ Berger R, Shankar A, Frühwald F, Fahrleitner-Pammer A, Freemantle N, Tavazzi L, Cleland CGF, Pacher R. Relationships between cardiac resynchronization therapy and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with heart failure and markers of cardiac dyssynchrony: an analysis from the Cardiac Resynchronization in Heart Failure (CARE-HF) study. *European Heart Journal* (2009) 30, 2109-2116.

¹⁶ Worster A, Balion CM, Hill SA, Santaguida P, Ismaila A, McKelvie R, Reichert SM, McQueen MJ, Booker L, Raina PS. Diagnostic accuracy of BNP and NT-proBNP in patients presenting to acute care settings with dyspnea: a systematic review. *Clin Biochem*. 2008 Mar;41(4-5):250-9. Epub 2007 Aug 24.

¹⁷ Berger R, Moertl D, Peter S, Ahmadi R, Huelsmann M, Yamuti S, Wagner B, Pacher R. 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 Feb 16;55(7):645-53.

¹⁸ Clodi M, Resl M, Stelzeneder D, Pacini G, Tura A, Mortl D, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Riedl M, Anderwald-Stadler M, Luger A, Pacher R, Hülsmann M. Interactions of glucose metabolism and chronic heart failure. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009 Mar;117(3):99-106. Epub 2008 Sep 30.

¹⁹ Moertl D, Hammer A, Huelsmann M, Pacher R, Berger R. Prognostic value of sequential measurements of amino-terminal prohormone of B-type natriuretic peptide in ambulatory heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2008 Apr;10(4):404-11. Epub 2008 Mar 20.

²⁰ Moertl D, Berger R, Struck J, Gleiss A, Hammer A, Morgenthaler NG, Bergmann A, Huelsmann M, Pacher R. Comparison of midregional pro-atrial and B-type natriuretic peptides in chronic heart failure: influencing factors, detection of left ventricular systolic dysfunction, and prediction of death. *J Am Coll Cardiol*. 2009 May 12;53(19):1783-90.

²¹ Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Stoiser B, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Moertl D, Berger R, Pacher R. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jul 22;52(4):266-72.

²² Resl M, Hülsmann M, Pacher R, Clodi M. [Heart failure in diabetes]. *Wien Med Wochenschr*. 2009;159(5-6):134-40.

²³ Smart NA, Steele M. Systematic review of the effect of aerobic and resistance exercise training on systemic brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal BNP expression in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2010 Apr 30;140(3):260-5. Epub 2009 Aug 6.

²⁴ Zhou Q, Ye ZJ, Su Y, Zhang JC, Shi HZ. Diagnostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide for pleural effusion due to heart failure: a meta-analysis. *Heart*. 2010 Aug;96(15):1207-11. Epub 2010 May 29.

²⁵ Hülsmann M., Berger R, Mörtl D, Gore O, Meyer B, Pacher R. Incidence of normal values of natriuretic peptides in patients with chronic heart failure and impact on survival: A direct comparison of N-terminal atrial natriuretic peptide, N-terminal brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *The European Journal of Heart Failure* 7 (2005) 552-556.

²⁶ Huelsmann M, Neuhold S, Strunk G, Moertl D, Berger R, Prager R, Abrahamian H, Riedl M, Pacher R, Luger A, Clodi M. NT-proBNP has a high negative predictive value to rule-out short-term cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 2008 Sep;29(18):2259-64. Epub 2008 Jul 23.

²⁷ Mair J. [Biomarkers in cardiology--state of the art 2007]. *Wien Med Wochenschr*. 2007 Feb;157(3-4):48-56.