

Herzinsuffizienz: Therapie nach BNP-Wert nicht besser als symptomgeleitetes Management

TIME-CHF-Studie verglich intensiviertere mit standardisierter Behandlung

Eine randomisierte Studie wollte wissen, ob eine anhand der BNP-Werte intensiviertere Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz bei älteren und alten Patienten die Hospitalisationsfrequenz und Lebensqualität günstiger beeinflusst.

JAMA

Einige kleinere Studien hatten, teils widersprüchliche, Hinweise gegeben, dass eine Intensivierung der konventionellen Herzinsuffizienz, die sich an den Messwerten der N-terminalen BNP-Werte orientiert, den Outcome verbessern könnte. Dieses auf einen biometrischen Parameter abstellende Konzept erscheint besonders bei älteren Patienten verlockend, die nicht mehr so aktiv sind und bei denen die Symptomatik nicht so aussagekräftig ist. Gleichzeitig neigen allerdings gerade diese Patienten vermehrt zu unerwünschten Medikamentenwirkungen. Diese Aspekte wollte die randomisierte «Trial of intensified vs standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure»-(TIME-CHF-) Studie bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz (Auswurfraction $\leq 45\%$) näher untersuchen.

Methodik

Die Studie umfasste 499 Patienten ab 60 Jahre mit systolischer Herzinsuffizienz, einer Symptomatik entsprechend der NYHA-Klasse II oder höher, Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz im vorangegangenen Jahr und einem N-terminalen BNP-Wert, der entweder zweifach erhöht war oder über der Normgrenze lag. Die Untersuchung fand an 15 ambulanten Zentren in der Schweiz und in Deutschland statt und umfasste eine Beobachtungsdauer von 18 Monaten. Die Intervention bestand in einer Aufwärtstitration der richtlinienbasierten Therapien zur Symptomreduktion auf das NYHA-Niveau II oder tiefer (Gruppe mit symptomgeleiteter Therapie) oder in einer Einstellung des BNP-Werts auf maximal das Zweifache der Normobergrenze oder weniger und in der Symptomreduktion auf NYHA-Klasse II oder weniger (Gruppe mit BNP-geleiteter Therapie). Primäre Endpunkte waren das 18-Monate-Überleben ohne Hospitalisation jeglicher Ursache sowie die Erfassung der Lebensqualität mit strukturierten validierten Fragebögen.

Resultate

Die symptom- und die BNP-geleitete Herzinsuffizienztherapie führte zu ähnlichen Hospitalisationsraten von 41 respektive 40 Prozent (Hazard Ratio [HR] 0,91, 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,72–1,14, $p = 0,39$). Die Messwerte zur Lebensqualität besserten sich während der 18 Monate Follow-up, aber diese Gewinne waren wiederum in beiden Gruppen ähnlich. Ein sekundärer Endpunkt, das

Überleben ohne Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz, zeigte hingegen eine signifikante Differenz und betrug 72 Prozent unter BNP-geleiteter, aber 62 Prozent unter symptomgeleiteter Therapie (HR 0,68, 95%-KI 0,50–0,92, $p = 0,01$). Die BNP-geleitete Herzinsuffizienzbehandlung verbesserte die Outcomes bei Patienten zwischen 60 und 74 Jahren, aber nicht bei denjenigen ab 75 Jahren ($p < 0,02$).

In der BNP-geleiteten Therapiegruppe hatten 49 Prozent mindestens eine ernst zu nehmende Arzneimittelnebenwirkung, in der symptomgeleiteten Gruppe waren es ähnlich viele (45,6%, $p = 0,47$). Auch schwerwiegende Nebenwirkungen (v.a. Hospitalisationen) waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Eine unvollständige Adhärenz mit den Empfehlungen der Studienärzte vonseiten der Hausärzte oder der Patienten war jedoch in der intensiveren BNP-Gruppe sowohl bei jüngeren als älteren (> 75 J.) Patienten häufiger. Nach Einschätzung der Studienärzte standen auch mehr ernsthafte Nebenwirkungen bei über 75-jährigen Patienten in einem

Merksätze

- In dieser prospektiven, randomisierten Studie verbesserte eine Intensivierung der Behandlung anhand der BNP-Messwerte im Vergleich zur symptombasierten medikamentösen Standardtherapie die klinischen Outcomes und die Lebensqualität nicht.
- Während bei den jüngeren (60 bis 74 J.) Teilnehmern der Studie die BNP-geleitete Behandlung die Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz verringerte, traf dies bei den älteren Patienten über 75 Jahre nicht zu.
- Herzinsuffizienzpatienten ab 75 Jahren können nach den heutigen Richtlinien medikamentös gleich behandelt werden wie jüngere, aber die Dosierung muss wegen erhöhter Empfindlichkeit individuell angepasst werden.

Zusammenhang mit der BNP-geleiteten Intensivierung der Therapie (10,5 vs. 5,5%) als bei Patienten zwischen 60 und 74 Jahren (3,7 vs. 4,9%, $p = 0,01$ für Interaktion zwischen Alter und Behandlungsgruppe).

Diskussion

Die TIME-CHF-Studie ergab, dass eine intensiverte, BNP-geleitete Herzinsuffizienztherapie im Vergleich zu einer

symptomgeleiteten Standardbehandlung über 18 Monate weder das Überleben ohne Hospitalisation aller Ursachen noch die Lebensqualität verbesserte. Die BNP-geleitete Therapie ging jedoch mit weniger Hospitalisationen wegen Herzversagens einher. Entgegen ihrer Hypothese stellen die Studienautoren fest, dass eine intensiverte, BNP-geleitete Therapie bei 75-jährigen und älteren Patienten keinen Vorteil brachte. ■

Matthias Pfisterer et al.: BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy. The trial of intensified vs standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure (TIME-CHF) randomized trial. JAMA 2009; 301 (No. 4): 383-392.

Interessenlage: Die Studie wurde durch die Horten Stiftung sowie kleinere Forschungsgrants verschiedener Pharmafirmen finanziert. Die Sponsoren nahmen auf die Durchführung und Publikation der Studie keinen Einfluss.

Halid Bas

NACHGEFRAGT

Interview mit Professor Hanspeter Brunner-La Rocca, Abteilung für Kardiologie, Departement Innere Medizin, Universitätsklinik Basel, einem der Autoren der TIME-CHF-Studie



litäts- und Hospitalisationsrate war in beiden Gruppen etwa gleich hoch, aber ihre Lebensqualität war bei der intensivierten Therapie schlechter.

Ars Medici: Welche Schlüsse ziehen Sie daraus?

Brunner-La Rocca: Die wichtigste Erkenntnis ist, dass Therapierichtlinien, die auf den Erfahrungen mit relativ «jungen Alten» beruhen, nicht notwendigerweise auf wirklich alte Patienten übertragbar sind, insbesondere, wenn diese gleichzeitig noch weitere Erkrankungen neben der Herzinsuffizienz

Mit der Medikamentendosierung bei sehr alten Menschen oder bei Patienten mit mehreren Begleiterkrankungen nicht bis ans Limit gehen

Ars Medici: Herr Professor Brunner-La Rocca, was war das Besondere an der TIME-CHF-Studie im Gegensatz zu früheren Herzinsuffizienzstudien?

Professor Hanspeter Brunner-La Rocca: Wir haben hier eine Patientenpopulation untersucht, wie sie uns in der täglichen Praxis begegnet. In früheren Herzinsuffizienzstudien wurden hingegen gerade diese Patienten häufig ausgeschlossen. Unsere Studienpatienten waren im Durchschnitt 77 Jahre alt, in der Gruppe über 75 Jahre lag das Durchschnittsalter mit 82 Jahren noch deutlich darüber. Viele von ihnen hatten neben ihrer Herzinsuffizienz noch eine ganze Reihe anderer Krankheiten.

Ars Medici: Wie sah Ihr Patientenkollektiv genau aus?

Brunner-La Rocca: Die meisten Studienpatienten, nämlich rund 80 Prozent, hatten zwei oder mehr zusätzliche Erkrankungen. Unsere Studie wurde in 15 Spitälern in der Schweiz und in Deutschland durchgeführt. Sie umfasste 499 herzinsuffiziente Patienten mit reduzierter Pumpfunktion des Herzens ab einem Alter von 60 Jahren, die wir in zwei Gruppen randomisierten. Die Patienten wurden in beiden Gruppen gemäss den aktuellen Richtlinien behandelt, aber die Medikamentendosierungen lagen in der BNP-orientierten Therapiegruppe deutlich höher.

Ars Medici: Welches besondere Resultat konnten Sie feststellen?

Brunner-La Rocca: Unsere Frage war, ob die intensiverte, nach dem BNP-Wert orientierte Therapie, noch bessere Resultate bringen würde als unter der aktuellen Standardtherapie. Es zeigte sich, dass das nur bei den jüngeren Patienten der Fall war, nämlich bei denjenigen bis 75 Jahre. Bezogen auf die Herzinsuffizienz hatten sie eine niedrigere Mortalitäts- und Hospitalisationsrate wegen Herzinsuffizienz als diejenigen mit der Standardtherapie. Hingegen war das nicht der Fall bei den Patienten ab 75 Jahre. Ihre Mortalitäts-

und Hospitalisationsrate war in beiden Gruppen etwa gleich hoch, aber ihre Lebensqualität war bei der intensivierten Therapie schlechter.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass die intensiverte medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz zwar bei den jüngeren Patienten die Mortalitäts- und Hospitalisationsrate bezüglich kardialer, also krankheitsspezifischer Faktoren zu senken vermochte, nicht aber die gesamte Mortalitäts- und Hospitalisationsrate. Es gab also bei den Patienten mit der intensivierten Therapie gesamthaft nicht weniger Spitaleinweisungen. Doch das ist für die Patienten letztlich entscheidend! In früheren Therapiestudien zur Herzinsuffizienz ging es hingegen meist nur um die kardiospezifischen Endpunkte. Wir sehen nun, dass der Nettoeffekt der Herzinsuffizienztherapie möglicherweise geringer ist, als man annahm. Das gilt insbesondere für herzinsuffiziente Patienten, die wegen anderer Krankheiten ein erhöhtes Mortalitäts- und Hospitalisationsrisiko haben. TIME-CHF zeigt einmal mehr, wie wichtig es ist, sich in Studien mit dem gleichen Patientenkollektiv zu befassen, wie wir es auch tatsächlich in der Praxis sehen.

Ars Medici: Müssen die Therapierichtlinien bei Herzinsuffizienz nun geändert werden?

Brunner-La Rocca: Nein, das wäre verfrüht, dazu müssen unsere Resultate erst noch in weiteren Studien bestätigt werden. Aber bereits heute lässt sich sagen, dass man sich bei der Behandlung älterer, herzinsuffizienter Patienten grundsätzlich an den bestehenden Richtlinien orientieren sollte, also die gleichen Medikamente gibt, wie bei jüngeren Patienten. Die Dosis sollte aber individuell angepasst werden. ■

Die Fragen stellte Renate Bonifer.