

Risikostratifikation vor Herztransplantation

Der vorliegende Beitrag setzt sich zum einen mit dem Thema der Risikostratifikation vor Herztransplantation auseinander und versucht zum anderen, einen historischen Blick auf die Entwicklung der Herztransplantation am Universitätsklinikum Heidelberg zu werfen.

Die Abbildung (Abb.1) skizziert die Prognose für Patienten mit einer fortgeschrittenen chronischen Herzinsuffizienz: medikamentöse Therapie versus Herztransplantation. Die schematische Darstellung zeigt ein verbesserte 5-Jahres-Überlebensrate (> 70%) nach Herztransplantation im Vergleich zu den medikamentös optimal behandelten Patienten der Copernicus-Studie (nur 2-Jahres-Überlebensrate > 70%).

Es stellt sich also die Frage, welcher Patient und zu welchem Zeitpunkt von einer möglichen Transplantation am meisten profitiert. Darüber hinaus zeigt die Abbildung auch, dass die medikamentösen Therapie-Optionen für Patienten nach einer Transplantation auch einer kontinuierlichen Weiterentwicklung bedürfen, um das Langzeitüberleben dieser Patienten zu verbessern.

Um diese Fragen besser zu beantworten, wird seit 1996 ein Herzinsuffizienz-Register gepflegt.

HELUMA ist eine Registerinitiative, die es sich zum Ziel gesetzt hat, das nach wie vor deutlich unterschätzte gesundheitspolitische Problem der Herzinsuffizienz im Rhein-Neckar-Kreis umfassend zu bearbeiten. Insbesondere soll diese Initiative, die im Übrigen auf Forschungsebene bereits mit dem deutschen „Kompetenznetz Herzinsuffizienz“ und dem „Nationalen Genomforschungsnetz“ vernetzt ist, die Öffentlichkeitsarbeit im Sinne einer verbesserten Aufklärung der Bevölkerung zu stärken und als regionales Kompetenzzentrum Strukturen zu entwickeln, die eine verbesserte und moderne Versorgung von Patienten mit Herzinsuffizienz in Baden-Württemberg erlaubt.

Das regionale Herzinsuffizienz-Register (Abb.2) baut auf der Vernetzung der bundesweit größten, bereits existierenden Herzinsuffizienz-Register in Heidelberg, Mannheim und Ludwigshafen auf, die mittlerweile > 4.000 Patienten erfasst haben. Durch den Zusammenschluss in einer regionalen Herzinsuffizienz-Datenbank (Name: HE-LU-MA: HEidelberg - LUdwigshafen - MAnnheim) wurde eine standardisierte Plattform geschaffen, um Informationen zum klinischen Beschwerdebild, der Medikation, der Begleiterkrankungen und der Lebensqualität der Patienten

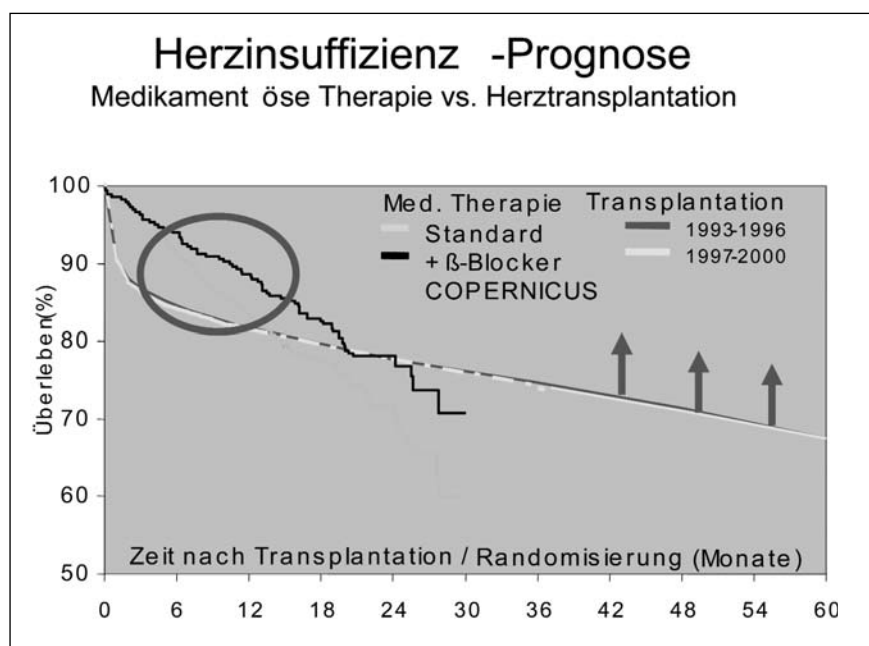


Abb.1: Herzinsuffizienz-Prognose: medikamentöse Therapie vs. Herztransplantation



Abb. 2: Heidelberger Herzinsuffizienz-Register: HeLuMa

und ggf. auch seiner Angehörigen zu erheben.

Diese Informationen zum klinischen Erscheinungsbild sollen mit einer Datenbank verknüpft werden, in der die Genmuster der Patienten abgespeichert worden sind. Durch Kombination von bekannten prognostischen Kriterien mit neuen molekularen Markern soll eine genauere Abschätzung der Prognose sowohl für den niedergelassenen Arzt als auch für das Kompetenzzentrum in der Klinik ermöglicht werden.

Diese individuell optimierte Therapie soll durch einen gezielten Ressourceneinsatz auch die Zahl der Klinikaufenthalte und ihre Dauer verringern. Auf der Basis des regionalen Verbundes sollen Netzwerke zwischen den spezialisierten Zentren und ihren zuweisenden

Krankenhäusern bzw. niedergelassenen Kollegen entstehen, die es ermöglichen, den jeweils neuesten Stand der Herzinsuffizienztherapie schneller flächendeckend in die Praxis umzusetzen. Diese Vorarbeiten sind wichtiger Bestandteil bei der Umsetzung von gesetzlich definierten integrierten Behandlungsprogrammen, sogenannte „Disease Management“ Programme.

Mittelfristig ist es das Ziel, Hochrisiko-Patienten zu identifizieren, die trotz optimaler Behandlung mit Medikamenten eine schlechte Prognose aufweisen und daher frühzeitig für eine Herztransplantation in Betracht gezogen werden oder alternativer chirurgischer Ansätze (z.B. biventrikuläre Schrittmachersysteme, „cardiac assist devices“) bedürfen.

Die folgenden Abbildungen (Abb.: 3a und 3b) zeigen eine Übersicht der verschiedensten Risikofaktoren, die zur Risikostratifikation in der Herzinsuffizienz bereits diskutiert und die im Rahmen einer klinischen Routineuntersuchung des herzinsuffizienten Patienten erhoben werden können.

Wir konnten im Heidelberger Herzinsuffizienzregister mittlerweile über 4.000 Patienten mit einer Ejektionsfraktion <40 Prozent in einem Langzeit-Follow-up von über 10 Jahren evaluieren. Diese Patienten sind im Mittel 62 Jahre alt, der Frauenanteil liegt bei 21%, je zur Hälfte ist die Ursache der Herzinsuffizienz die koronare Herzerkrankung (KHK) und die dilatative Kardiomyopathie (DCMP). Das NYHA-Stadium liegt bei 2,4 und die Ejektionsfraktion im Mittel bei 27%. Auf der rechten Seite der Grafik sind die verschiedenen Komorbiditäten aufgeführt: Jeder zweite Patient leidet unter einer arteriellen Hypertonie, jeder dritte an Diabetes, und die Rehospitalisierungsrate (64%) dieser Patienten ist ausgeprägt. Siehe (Abb.3b).

Der klassische Risikofaktor der chronischen Herzinsuffizienz ist neben dem NYHA-Stadium die Ejektionsfraktion. Während ein asymptomatischer Patient im NYHA-Stadium I eine sehr gute Überlebensrate aufweist, haben Patienten im NYHA-Stadium IV, also bei Atemnot in Ruhe, eine deutlich schlechtere Prognose (Abb.4a).

Mit Abnahme der Ejektionsfraktion kommt es zu einer deutlichen Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit. Sollten neben der Herzinsuffizienz noch andere Komorbiditäten, wie z.B. Diabetes oder Niereninsuffizienz vorliegen, ist die Prognose noch deutlicher

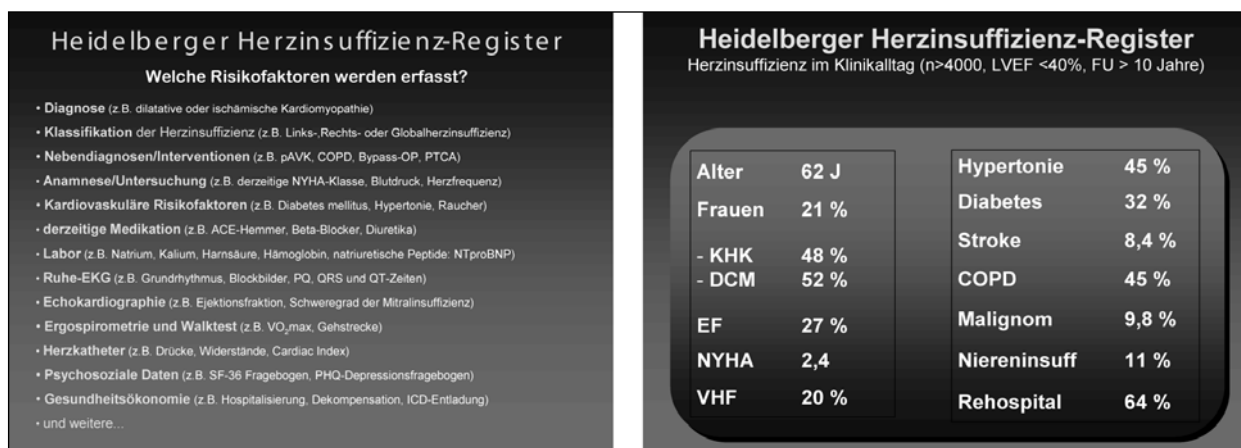


Abb. 3 a (links) und 3 b (rechts): Risikofaktoren der chronischen Herzinsuffizienz

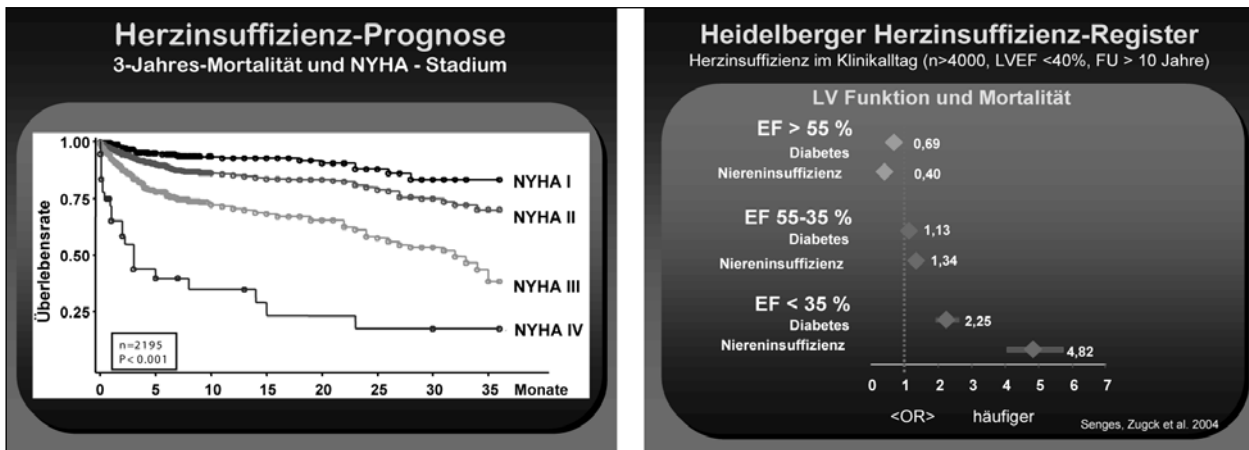


Abb. 4 a (links) und 4 b (rechts): HeLuMa-Daten: Überlebensrate bei Herzinsuffizienz

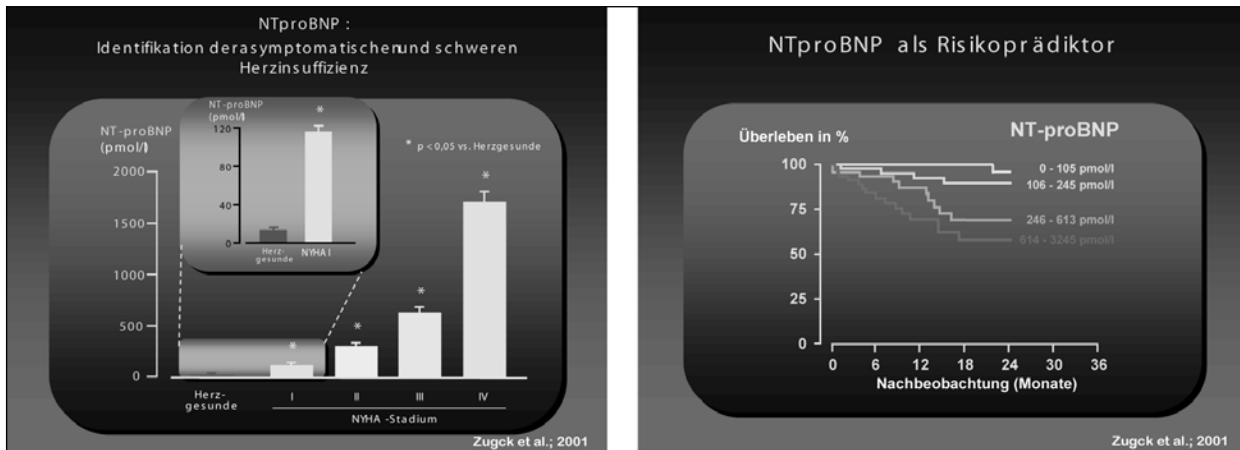


Abb. 5 a (links) und 5 b (rechts): NTproBNP zur Risikostratifikation bei Herzinsuffizienz

eingeschränkt. Besonders ausgeprägt ist dies bei den Patienten mit Diabetes sowie fortgeschrittener Nieren- und Herzinsuffizienz. Hier liegt das 1-Jahres-Überleben von Patienten bei ungefähr 50% (Abb.4b).

Neben schwer standardisierbaren Parametern (z.B. NYHA-Stadium) sollten auch objektivierbare Parameter erhoben werden. Als Beispiel sei das NTproBNP, ein natriuretisches Peptid, aufgeführt. Hier können wir nicht nur stratifizieren zwischen Herzgesunden und asymptomatischen herzinsuffizienten Patienten (Abb.5a), sondern auch hinsichtlich des Schweregrades der Herzinsuffizienz und der Risikoprädiktion. Patienten, die einen deutlich erhöhten NTproBNP-Wert aufweisen, haben ein deutlich schlechtere Prognose gegenüber Patienten, die einen normalisierten oder nahezu normalen NTproBNP-Wert aufweisen (Abb.5b). Es ist natürlich auch möglich, NTproBNP mit einer Reihe von anderen Biomarkern zu kombinieren. In

Heidelberg erfolgt die Kombination z.B. mit dem Parameter Osteopontin. Wie die Abbildung (Abb. 6) zeigt, kann die Kombination verschiedener Biomarker die Risikoprädiktion präzisieren.

Als klassischer „funktioneller“ Risikoparameter gilt die Sauerstoffaufnahme unter maximaler Belastung. In den abgebildeten Kaplan-Meier-Analysen (Abb. 7) zeigt sich eine gute Stratifikation mittels der peakVO₂ sowie eine gute Korrelation zu einem sub-maximalen Belastungstest, dem 6-Minuten-Gehetest, der deutlich einfacher durchführbar ist (6-minütiges Gehen, ohne zu rennen) und mehr eine ‚daily life activity‘ widerspiegelt. Es ist klar zu sehen, dass die Prognose eines Patientenkollektivs mit einer Gehstrecke unter 300 m vergleichbar eingeschränkt ist wie die Prognose für ein Patientenkollektiv mit einer Sauerstoffaufnahme unter 10 ml/min/kg.

Gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie haben wir

ein Stufenschema zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (Abb. 8), das sich nach dem Schweregrad der Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium) orientiert, auf einer (Kombinations-) Therapie mit ACE-Hemmern, Sartanen und ggf. β-Blockern basiert. Bei Post-Infarkt-Patienten kommt natürlich auch eine Lifestyle-Modifikation hinzu.

Die zugrundeliegenden Daten der deutschen, europäischen und amerikanischen Gesellschaften sind in Abb. 9 zusammengefasst. Erst wenn alle diese Optimierungsmaßnahmen (Spironolacton, Digitalisglykoside, Diuretika) nicht gegriffen haben, kann als ultima ratio eine Herztransplantation erfolgen. Wichtig ist es, in diesem Zusammenhang die Mahler-Studie von Komajda et al. hervorzuheben (Abb. 10), die gezeigt hat, dass ein Überlebensvorteil gerade für diejenigen Patienten entsteht, die eine möglichst hohe Leitlinien-Adhärenz haben. Um dieser Adhärenz möglichst auch eine Maßzahl zu geben, wurde der GAI-Faktor eingeführt, der

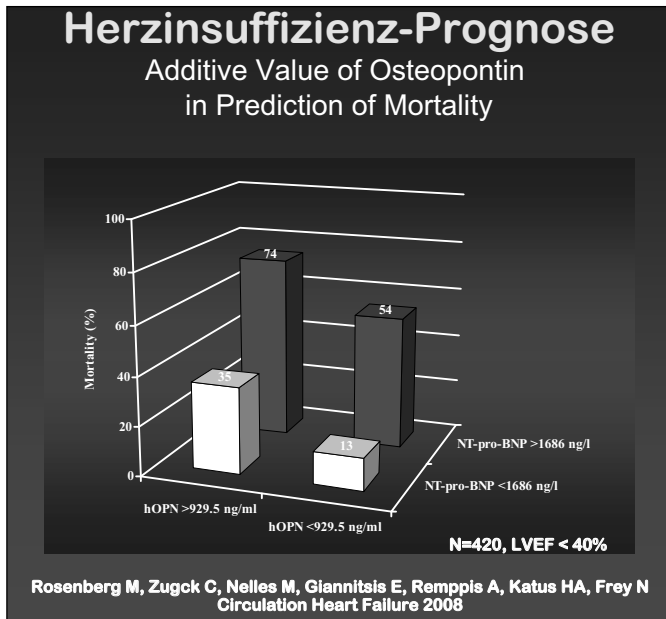


Abb. 6: Kombination von mehreren Biomarkern: zusätzlicher Wert von Osteopontin?!

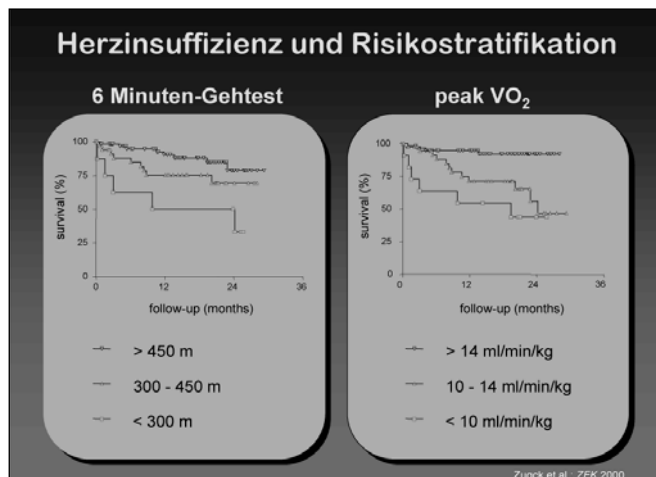


Abb. 7: Herzinsuffizienz und Risikostratifikation: 6-Minuten-Gehtest und peak VO₂

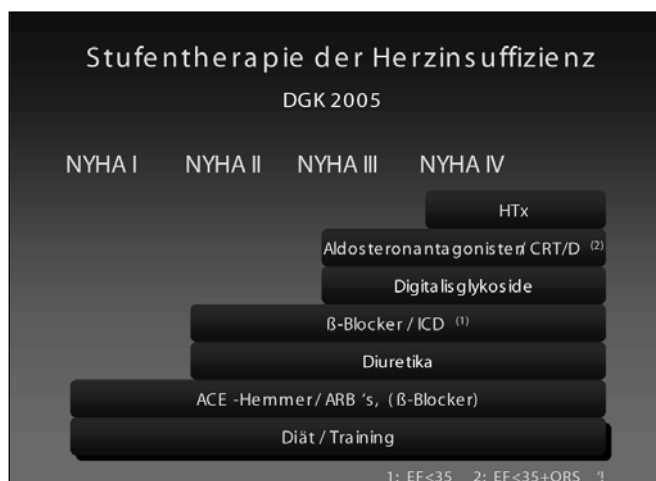


Abb. 8: Stufentherapie der Herzinsuffizienz

sog. guidelines adherence indicator. Dieser Faktor versucht zu berücksichtigen, dass nicht jeder Patient einer β-Blocker-Therapie zugänglich ist oder auch bestimmte Kontraindikationen wegen einer Niereninsuffizienz, z. B. für ACE-Hemmer oder Sartan-Therapien, bestehen. Anhand des guidelines adherence-Faktors konnte gezeigt werden, dass der Patient mit der hohen Adhärenz gegenüber dem mit der niedrigeren Adhärenz eine deutlich bessere Überlebensrate aufweist (Abb. 10). Übertragen auf unser Zentrum können wir bestätigen (Abb. 11), dass wir von 1994 bis heute eine gute Umsetzung der Leitlinien beobachten können.

Nicht nur die β-Blocker-Therapie hat sich verbessert, sondern auch die Therapie mit Spironolaktone und Statinen. Wenn man die Prognose der Patienten von den Jahren 1994 bis 2000 im Vergleich zum Zeitraum 2001 bis 2007 analysiert, dann zeigt sich, dass sich die Todesrate von Patienten, die in der neueren Dekade behandelt wurden, deutlich verbessert hat – ein erfreuliches Ergebnis der medikamentösen Therapieentwicklung in der Herzinsuffizienz. Die Anwendung des guidelines adherence factor in unserem Kollektiv wird auch in der Abbildung 11 verdeutlicht. Es zeigt sich, dass die Patienten, die eine 100%ige Leitlinienadhärenz haben, eine 1-Jahres-Mortalität von 5% aufweisen, d.h. durch eine Optimierung der Therapie können wir die 1-Jahres-Mortalität von 20% auf 5% verbessern. Das ist ein sehr gutes Ergebnis, vor allem wenn man bedenkt, dass unsere Patienten im Durchschnitt eine Ejektionsfraktion um 25% und ein NYHA-Stadium von 2,4 aufweisen, d.h. wir haben kein community-based Patientenkollektiv, sondern es handelt sich durchwegs um Patienten, die als „advanced heart failure“ zu klassifizieren sind.

Es ist wichtig hervorzuheben, dass die Herzinsuffizienz-Therapie individuell titriert werden muss, um möglichst hohe Zieldosen zu erreichen. Vergleicht man Patientenkollektive mit einer Sauerstoffaufnahme < bzw. >14 ml (Abb. 12), wird eine sehr gute Stratifikation ersichtlich. Wenn man die Patienten ergänzt, die eine zusätzliche Betablocker-Therapie erhalten, dann ergibt sich keine so klare Stratifikation. Demzufolge unterscheidet sich die Prognose von Patienten, mit einer Sauerstoffaufnahme unter 14 ml/min/kg, unter einer β-Blocker-Therapie nicht mehr zu einem Pa-

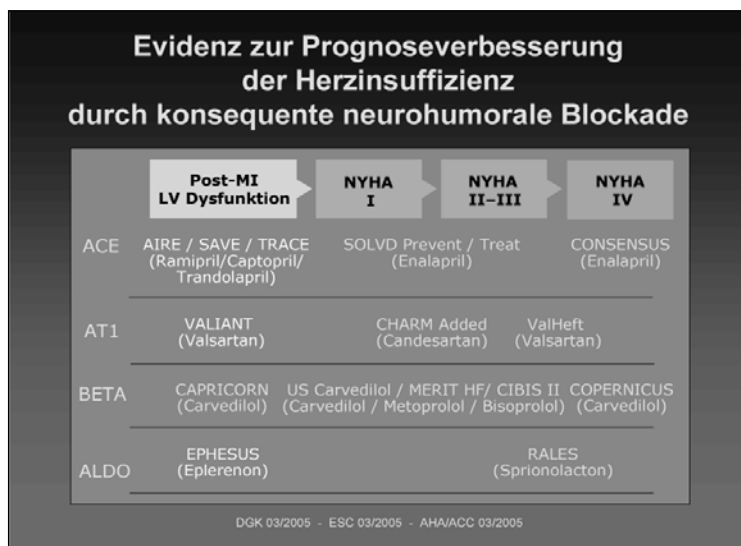


Abb. 9: Neurohumorale Blockade der Herzinsuffizienz

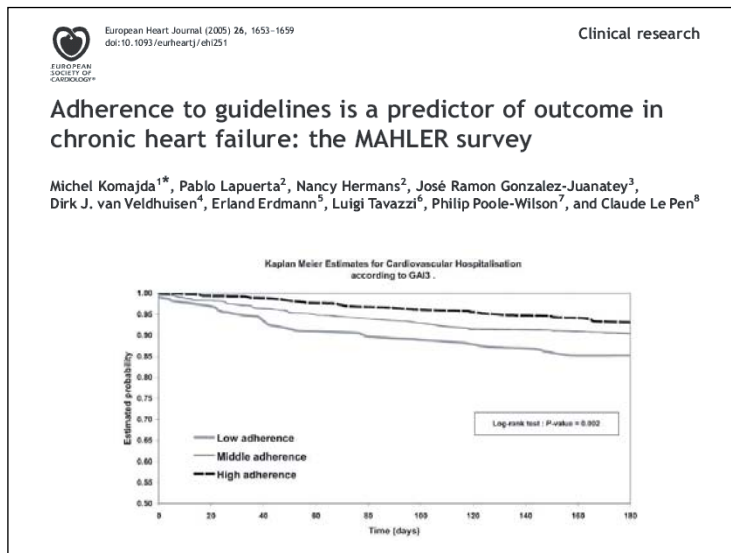


Abb. 10: Mahler survey

tientenkollektiv, das zwar eine Sauerstoffaufnahme über 14 ml/min/kg hat, aber bislang ohne Betablocker therapiert wird. Dasselbe lässt sich für das NT-proBNP zeigen (Abb. 12).

Der HFSS (Heart Failure Survival Score) wird immer wieder in der Indikation für eine Herztransplantation diskutiert (Abb. 13). Der Heart Failure Survival Score von Aaronson et al. wurde in 1997 in der Zeitschrift Circulation publiziert. In diesem Score sind die Parameter und letztendlich die Stratifikatoren aufgeführt, nach denen sich ein hohes, mittleres bzw. niedriges Risiko definiert und sich auch eine 1-Jahres-Überlebensrate von 35 bzw. 88 Prozent begründet.

Bei der Anwendung des HFSS im Heidelberger Kollektiv konnten wir feststellen, dass nur noch zwei der sechs Variablen in der multivariaten Analyse voneinander unabhängig sind. Wenn man eine Analyse lediglich mit der Ejektionsfraktion und der Sauerstoffaufnahme durchführt, dann stellt man sehr schnell fest, dass sich die Aussage sogar verbessern lässt, da Verzerrungen durch nicht-signifikante Parameter eliminiert sind.

Da diese Analyse 2001 durchgeführt wurde, lag der Anteil der Patienten, die einen β -Blocker erhielten, nur bei 30%. (siehe Abbildung 13). Im Nachgang wurden verschiedene Kombinationen dieser Risiko-Parameter in einem Patientenkollektiv mit optimierter Herzinsuffizienz-Therapie (ACE-Hemmer und

β -Blocker-Therapie > 80%) analysiert. Unsere Überlegung war, eine Kombination aus heart rate (HR), walk test (WT), BNP und Betablocker-Therapie (BBL) ja/nein einzusetzen. Letztendlich bedarf es jedoch einer weiteren Verbesserung dieser Risiko-Scores, denn eine AUC-Kurve < 0,80 bleibt für diese Fragestellung unbefriedigend.

An dieser Stelle sollte noch auf eine zusätzliche Problematik hingewiesen werden, denn von all diesen Publikationen wurden nur wenige Parameter seriell, d. h. in einem regelmäßigen Abstand unter kontrollierten Bedingungen erhoben. In Abbildung 14 sind Patienten dargestellt, die nach 6 Monaten wieder in unsere Ambulanz gekommen sind. Es zeigt sich, dass derjenige Patient, der sich bezüglich der Ejektionsfraktion oder dem NTproBNP-Spiegel verschlechtert hat, ein schlechteres Outcome unter optimierter Therapie hat gegenüber einem Patientenkollektiv, das sich nicht verschlechtert oder gar verbessert hat.

Eine aktuelle Publikation aus der eigenen Arbeitsgruppe (Clin Chem 2009) hat gezeigt, dass der NTproBNP-Spiegel eine erhebliche Varianz (30-50%) im intraindividuellen Vergleich aufweist. Diese Varianz kann bei 14 Tagen, einem Monat, zwei oder drei Monaten sogar bei 30 oder 50% liegen, ohne dass hier ein Unterschied im klinischen Outcome bislang bei diesen Patienten zu erkennen ist.

Im Nachfolgenden soll ein Einblick gegeben werden, wie wir versuchen, aus dem Register interaktiv diese Information heranzuziehen. Auf dem Screenshot aus der Datenbank (siehe Tabelle, Abb. 15) sehen Sie die Sauerstoffaufnahme, NTproBNP und HFSS sowie viele andere Parameter. Man kann erkennen, dass der Patient einen relativ stabilen Verlauf hat und kaum veränderte Parameter über diesen Zeitraum aufweist. Die zweite Übersicht in der Abb. 15 (Tabelle, unten) zeigt einen Patienten, der sich deutlich verschlechtert hat. Die Sauerstoffaufnahme ist von 24 auf unter 10 gefallen, der HFSS-Score ist von 9 auf <7,2 abgesunken, und das BNP hat sich praktisch von 1.000 auf 8.000 oder 10.000 verändert. Hier handelt es sich um einen Patienten, der als high urgency gelistet und einer Transplantation zugeführt wurde.

Abschließend soll auf ein paar Limitationen in Bezug auf die Risikostratifikation der Herzinsuffizienz eingegangen

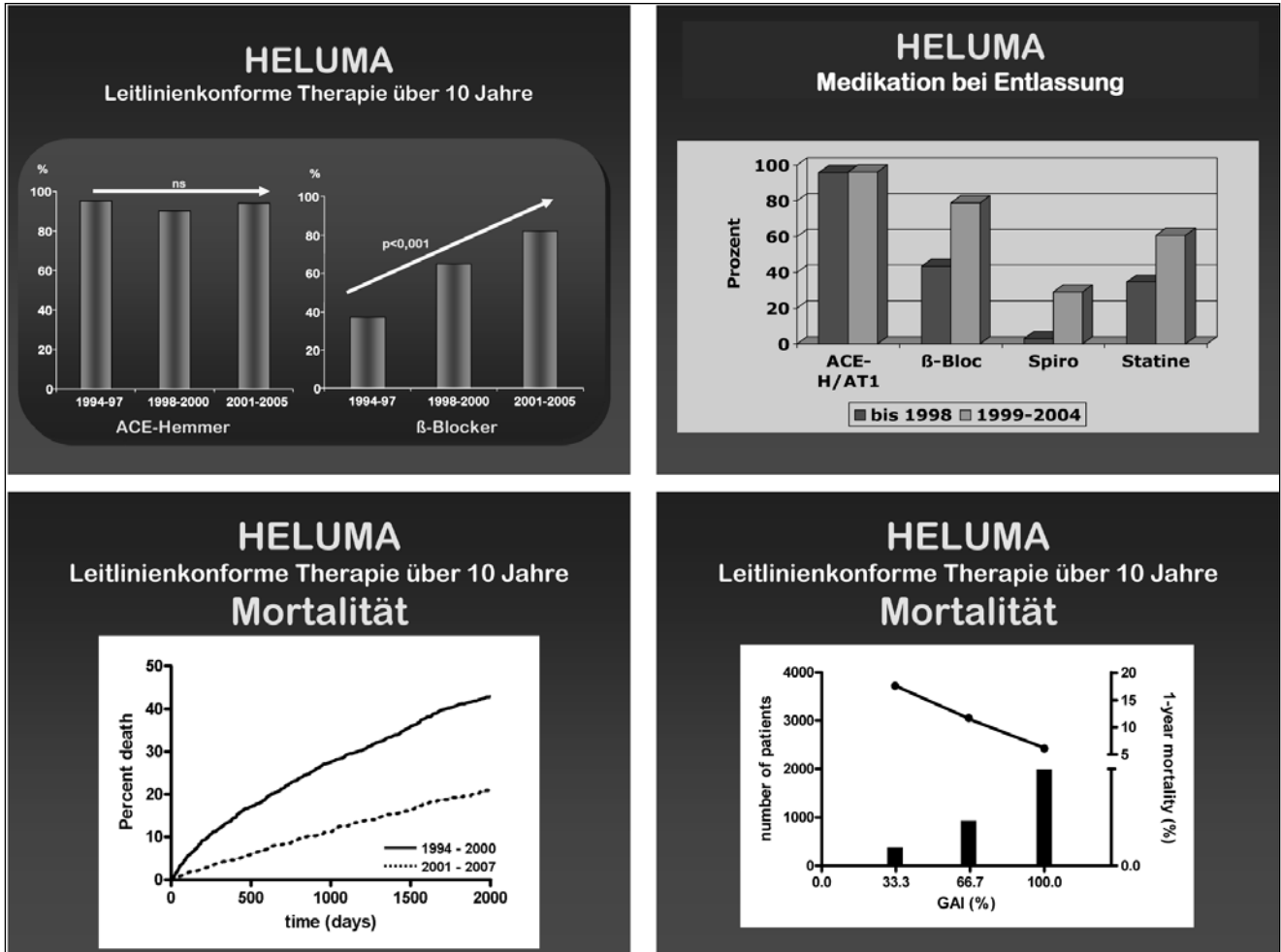


Abb. 11: HELUMA: Leitlinienkonforme Therapie über 10 Jahre

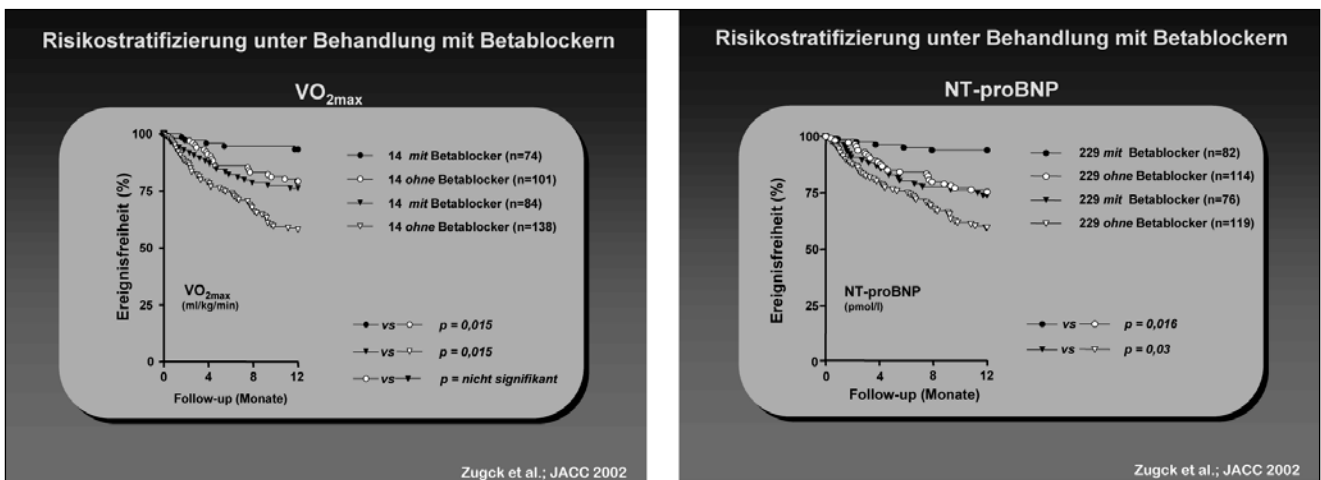


Abb. 12: Risikostratifikation unter β-Blockern: VO_{2max} und NT-proBNP

werden. Es gibt noch viele andere Parameter neben denen, die wir vor allem hier in Heidelberg untersucht haben. Dazu zählen der Seattle Heart Score, der aktuell publizierte MUSIC-Score. Problematisch ist, dass die verschiedenen Risiko-Modelle entweder nicht ak-

tuelle Parameter wie das NTproBNP und die peak VO₂ enthalten, die Herzinsuffizienz-Medikation nicht berücksichtigt wird oder die Risiko-Modelle noch gar nicht in anderen Kollektiven re-evaluiert wurden. Uns interessiert natürlich auch ein zusätzlicher Nutzen

eines möglichen molekularen Markers. Diese Thematik ist bis heute nicht geklärt.

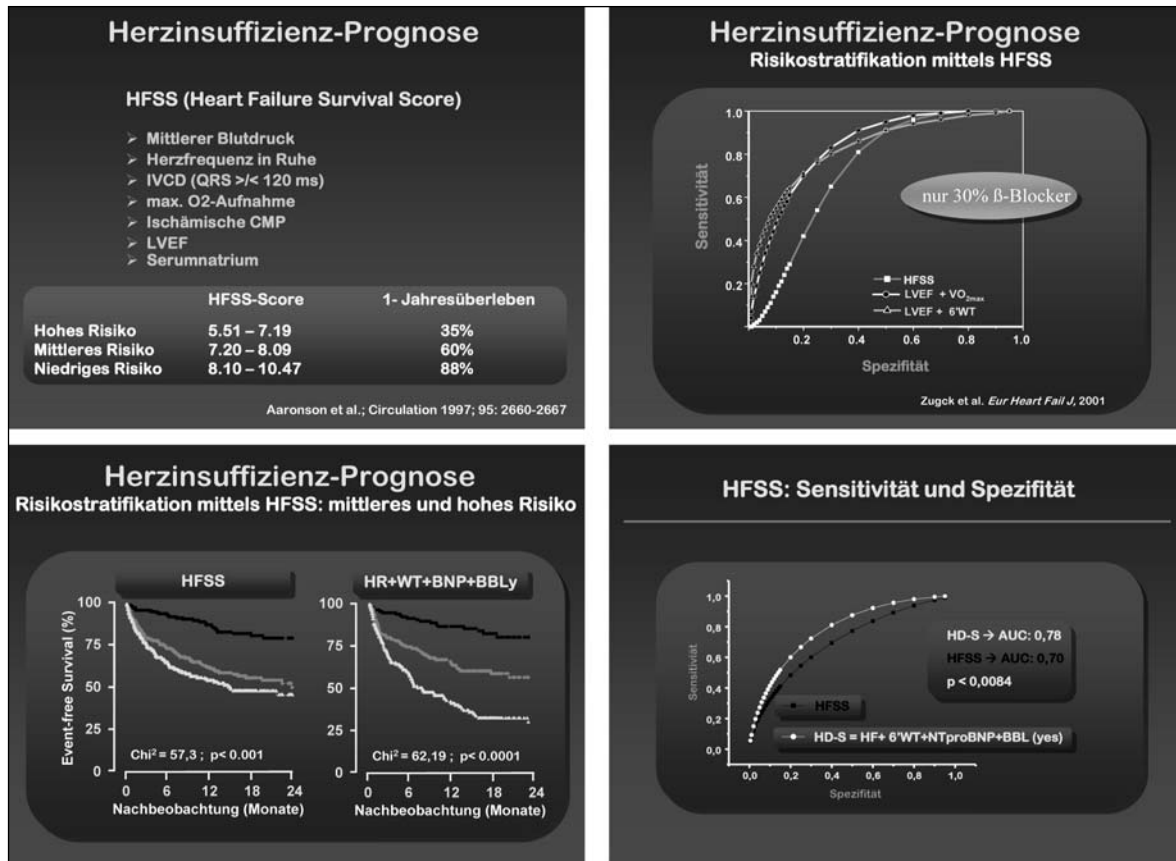


Abb. 13: Risikostratifikation mittels HFSS mit vs. ohne β -Blocker-Therapie

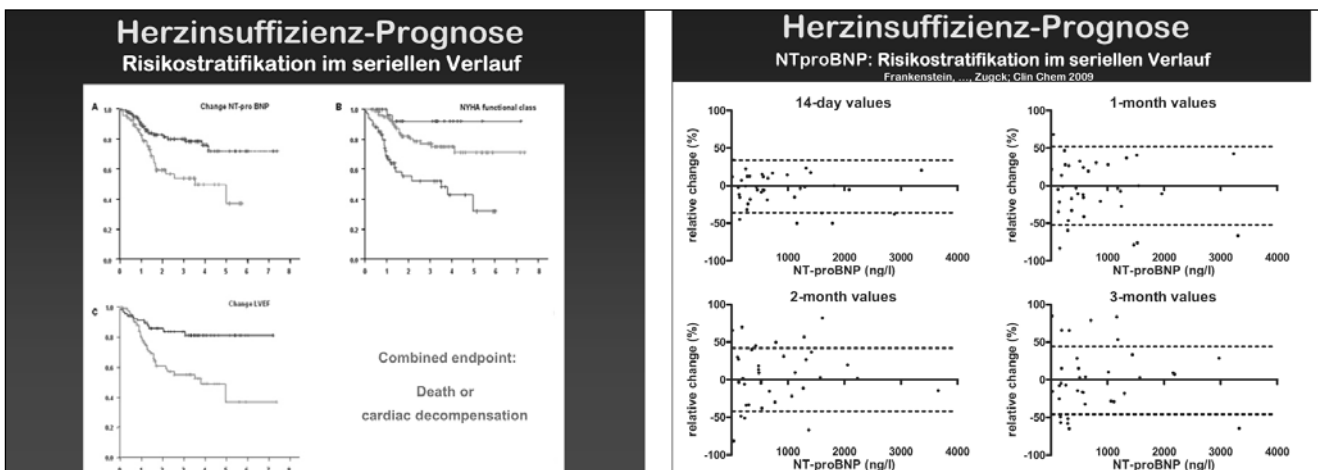


Abb. 14: Risikostratifikation mittels NTproBNP im seriellen Verlauf

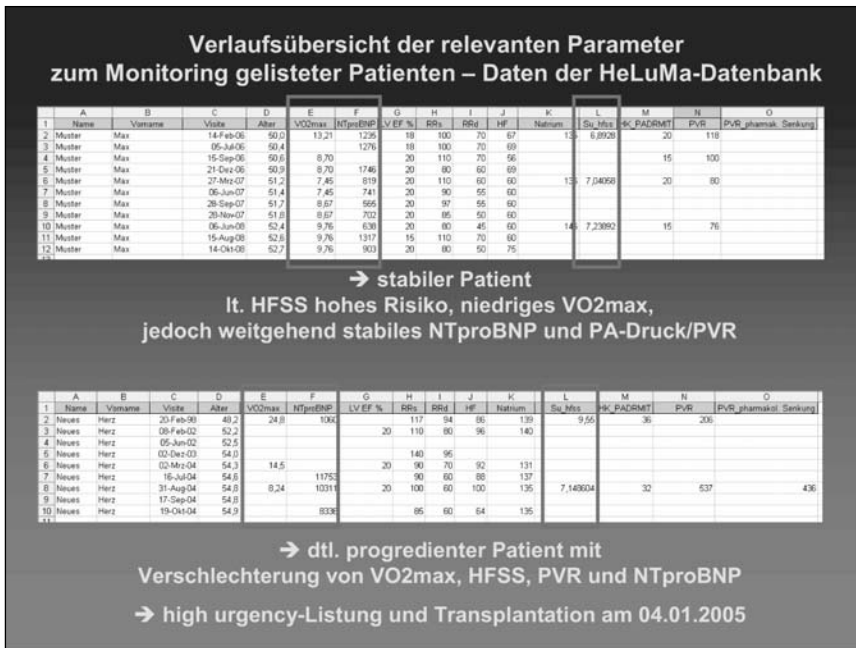


Abb. 15: Risikostratifikation: Verlaufsübersicht der relevanten klinischen Parameter

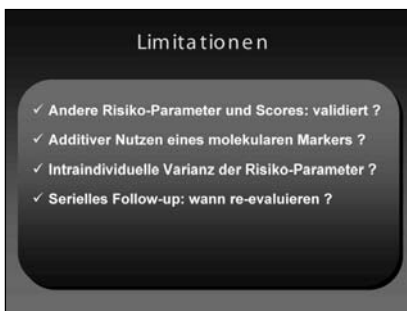


Abb. 16: Limitationen der Risikostratifikation

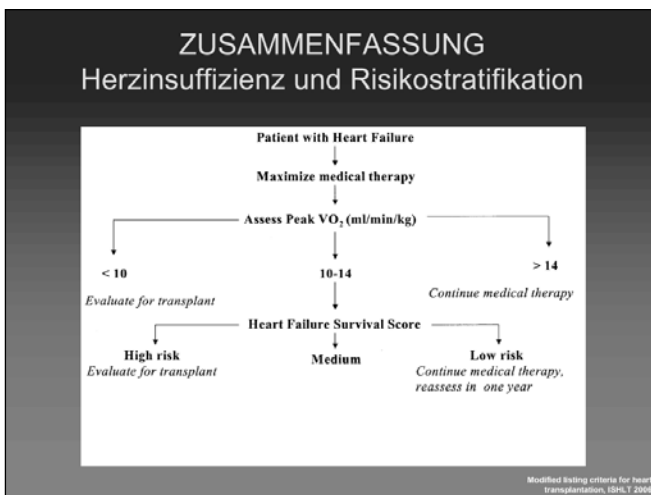


Abb. 17: Zusammenfassung Herzinsuffizienz und Risikostratifikation

Zusammenfassung

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gelten die Empfehlungen von Butler et al. und der ISHLT: Nach einer kardialen Dekompensation sollten herzinsuffiziente Patienten rekompensiert und medikamentös optimiert behandelt werden. Erst in klinisch stabilisiertem Zustand sollten u.a. die VO2max und Heart Failure Survival Score bestimmt werden, um über eine mögliche Listung für eine Herztransplantation zu entscheiden. In Heidelberg wird dann unter Berücksichtigung von weiteren Parametern (z.B. NTproBNP, pulmonalarteriellem Widerstand, 6-Minuten-Gehtest) in einer interdisziplinären Fallkonferenz entschieden, welche Möglichkeiten wir dem Patienten anbieten können.