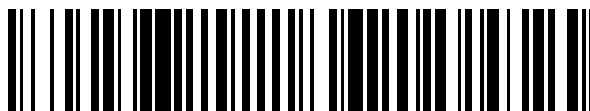


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 662**

51 Int. Cl.:

G01N 33/68

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2007** **E 07786166 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013** **EP 2044441**

54 Título: **Método de control de la terapia de pacientes con insuficiencia cardíaca a base de la determinación de valores umbrales de péptidos vasoactivos**

30 Prioridad:

24.07.2006 DE 102006034142

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.05.2013

73 Titular/es:

B.R.A.H.M.S GMBH (100.0%)
NEUENDORFSTRASSE 25
16761 HENNIGSDORF, DE

72 Inventor/es:

BERGMANN, ANDREAS

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 402 662 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método de control de la terapia de pacientes con insuficiencia cardíaca a base de la determinación de valores umbrales de péptidos vasoactivos

[0001] La presente invención se refiere a una nueva aplicación de un método diagnóstico *in vitro* para la determinación de determinados péptidos endógenos vasoactivos (que actúan en los vasos; vasotropos) en muestras de sangre para el control de la terapia de pacientes con insuficiencia cardíaca, en donde el éxito o el fracaso de intervenciones terapéuticas se evalúa en virtud de la variación de las concentraciones mensurables de tales péptidos.

[0002] Se habla de insuficiencia cardíaca (en inglés heart failure, HF; cardiac insufficiency) cuando el corazón ya no está en condiciones de alimentar al cuerpo suficientemente con sangre y por ende también con oxígeno. La insuficiencia cardíaca (debilidad de la potencia cardíaca) no es una enfermedad en sí, sino un cuadro morboso con distintas causas y varios síntomas característicos. Para la más precisa caracterización de las distintas formas de la insuficiencia cardíaca según el sitio de la afección, la clase de los síntomas o la clase de desarrollo de la enfermedad se usan distintos conceptos, de los cuales son dignos de mención en particular la insuficiencia cardíaca derecha o izquierda (según esté afectado el corazón derecho o el corazón izquierdo; left ventricular insufficiency and rightsided heart failure respectively), la insuficiencia cardíaca global (casos avanzados y/o cuando están primariamente afectadas ambas cámaras cardíacas; global heart failure), la insuficiencia cardíaca sistólica (el músculo cardíaco ya no está en condiciones de bombear energicamente; systolic heart failure), la insuficiencia cardíaca diastólica (el músculo cardíaco ya no puede distenderse y llenarse con sangre correctamente; diastolic heart failure), el fallo anterógrado y retrógrado (insuficiente potencia de expulsión de sangre o retención de la sangre antes del corazón; forward heart failure and backward heart failure respectively), la insuficiencia congestiva (descompensada insuficiencia del corazón derecho; congestive heart failure, CHF), la insuficiencia cardíaca crónica (los síntomas se desarrollan lentamente a lo largo de periodos de tiempo que van desde unos meses hasta unos años; y es posible en todo momento un repentino empeoramiento agudo; chronic heart failure) y la insuficiencia cardíaca aguda (aparición de la insuficiencia cardíaca en cosa de minutos u horas, p. ej. después de un infarto del miocardio; acute heart failure).

[0003] La insuficiencia cardíaca es en el 70% de los casos causada por un débil bombeo del miocardio debido a una enfermedad cardíaca coronaria. La misma afecta ante todo a la población de edad avanzada.

[0004] Las medidas diagnósticas que clásicamente se adoptan para la detección de una insuficiencia cardíaca son los exámenes corporales del corazón y del pulmón y para la detección de edemas, el electrocardiograma (también como electrocardiograma de esfuerzo y/o de largo plazo), la medición de la presión sanguínea, los exámenes por ultrasonidos así como dado el caso los exámenes por rayos X, los análisis de laboratorio, las pruebas de la función pulmonar y la determinación de la saturación con oxígeno de la sangre. Según el hallazgo clínico y diagnóstico los potenciales pacientes de insuficiencia cardíaca y los pacientes con insuficiencia cardíaca que ya han enfermado son clasificados en cuatro grupos, y concretamente según las recomendaciones de la New York Heart Association (NYHA) son clasificados según los cuatro así llamados grados I a IV de la NYHA.

[0005] Para la clasificación según los distintos grados de la NYHA rige lo siguiente:

NYHA I = sin molestias

NYHA II = molestias al realizar un considerable esfuerzo corporal (como p. ej. disnea tras haber subido las escaleras de 3 pisos o al subir rápidamente una cuesta)

NYHA III = molestias al realizar un ligero esfuerzo corporal (como p. ej. disnea tras haber subido las escaleras de 1 piso, al subir lentamente una cuesta o al caminar rápido en plano)

NYHA IV = molestias ya en reposo, que aumentan al someterse a un ligero esfuerzo corporal.

[0006] Más recientemente se ha venido recurriendo con fines diagnósticos y pronósticos cada vez más también a la medición de péptidos vasoactivos endógenos cuyas concentraciones en presencia de insuficiencia cardíaca están modificadas de manera característica frente a personas sanas de control (los así llamados marcadores cardiovasculares; véase también (1)). A este respecto hay que mencionar en primera línea a los péptidos natriuréticos (ANP, BNP, CNP), así como además a los péptidos vasoactivos adrenomedulina (ADM), endotelina-1 (ET-1) y vasopresina (arginina-vasopresina; AVP), de cuya determinación se trata en la presente solicitud. La liberación de los tres péptidos que se han mencionado en último lugar fue por primera vez mensurable de manera sencilla y válida con ayuda de ensayos de nuevo desarrollo de la Solicitante que se aclararán más detalladamente más adelante. Se ha puesto con ello de manifiesto que las altas concentraciones de AMP, ET-1 y AVP proporcionan claras indicaciones de una mala prognosis o de un desenlace probablemente fatal de la enfermedad.

[0007] A la terapia básica de una insuficiencia cardíaca crónica diagnosticada pertenece hoy en día ante todo un tratamiento con inhibidores de la ACE (ACE = enzima convertidora de la angiotensina), betabloqueadores y en particular diuréticos (sustancias diuréticas). Como otros terapéuticos que se aplican en la insuficiencia cardíaca son dignos de mención los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARB), los diluyentes de la sangre, los bloqueadores de los canales del calcio, los preparados de digitalis (glicósidos de digitalis tales como p. ej. digitoxina, digoxina y derivados

- semisintéticos obtenidos de las mismas), los vasodilatadores y la adopción de medidas tales como el incremento de la aportación de potasio. En casos severos (NYHA IV) se emplean los así llamados diuréticos intravenosos, así como, con menor frecuencia, preparados tales como dobutamina, dopamina, milrinona, nesiritida, nitroglicerina o nitroprusida. En severas formas evolutivas crónicas o agudas con amenaza de complicaciones tales como un edema pulmonar o un shock cardiogénico, debido a la crítica prognosis los pacientes deben ser tratados con medicación intensiva.
- [0008]** Una gran parte de los pacientes tratados en el sentido que se ha indicado anteriormente reacciona a las terapias estándar sin embargo tan sólo subóptimamente, con la consecuencia de la aparición de “sucesos” tales como la rehospitalización debido a fuertes síntomas (disnea, colapso circulatorio) o la muerte. Hasta la fecha es posible tan sólo con dificultad detectar el éxito o el fracaso de una estrategia terapéutica elegida tan precozmente como para que las medidas terapéuticas puedan ser dado el caso modificadas con antelación en el sentido de un cambio de terapia, antes de que lleguen a producirse los “sucesos” anteriormente mencionados debido a una ineficacia de las medidas terapéuticas elegidas con preferencia.
- [0009]** Por (6) es ciertamente sabido que en marcadores neuroendocrinos, entre los cuales se mencionan también los péptidos activos vasopresina y endotelina, los niveles en plasma pueden estar incrementados en caso de fallo cardíaco, llegando por cierto el autor a la conclusión de que la vasopresina no tiene valor pronóstico. Para la endotelina faltan datos concretos. El autor no entra la problemática de una reproducible y fiable determinación de la concentración de péptidos activos en muestras de suero, plasma o sangre de pacientes.
- [0010]** En (7) se menciona que existe la expectativa de poder usar fragmentos estables de la proendotelina-1 como dianas diagnósticas también para controlar la medidas terapéuticas. Sin embargo faltan datos concretos acerca del tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca.
- [0011]** El BNP fue y es puesto a prueba para un uso para el control de la terapia, pero hasta la fecha no con un éxito convincente (5). La finalidad de la presente invención es por consiguiente la de poner a disposición del médico nuevas posibilidades diagnósticas que proporcionen claras y lo más precoces posible indicaciones del éxito de las medidas terapéuticas elegidas para el tratamiento de una insuficiencia cardíaca.
- [0012]** Las mencionadas “indicaciones” deberían ser además obtenibles en forma de claros resultados de medición en forma numérica que reflejen directamente el relevante estado de un paciente y por los que el médico pueda orientarse directamente, de forma tal que pueda perseguirse un “ajuste del paciente” en el sentido de un mejoramiento de los mencionados valores de medición directamente como objetivo terapéutico en primer plano.
- [0013]** La mencionada finalidad es alcanzada según la invención mediante un método in vitro para el control del tratamiento terapéutico de un paciente con insuficiencia cardíaca según la reivindicación 1.
- [0014]** Configuraciones más específicas y preferidas de un método de este tipo comprenden las medidas que se indican en las reivindicaciones 2 a 5.
- [0015]** Los péptidos endógenos vasoactivos a determinar dentro del marco del método según la invención son aquéllos cuya secreción se modifica de manera característica en caso de insuficiencia cardíaca. Los péptidos vasoactivos pertenecen además tanto a los péptidos fisiológicamente activos que ensanchan los vasos (vasodilatadores) y son formados endógenamente como a los péptidos fisiológicamente activos que estrechan los vasos (vasoconstrictores) y son formados endógenamente, y son en particular el péptido vasodilatador adrenomedulina (ADM) y los péptidos vasoconstrictores endotelina-1 (ET-1) y vasopresina (AVP). Éstos son preferiblemente determinados usando ensayos de la Solicitante con los cuales se determina la liberación de los péptidos vasoactivos propiamente dichos a base de la determinación de copéptidos fisiológicamente inactivos (MR-proADM, CT-proET-1, CT-proAVP y copeptina) que como los péptidos vasoactivos son formados a partir de un respectivo precursor propéptido.
- [0016]** Su determinación en relación con el control de la terapia de pacientes con insuficiencia cardíaca puede ser también calificada de uso como marcadores sucedáneos a corto plazo para el éxito de una terapia de la insuficiencia cardíaca.
- [0017]** Debe considerarse como aplicación del método según la invención cuando la determinación de los péptidos anteriormente mencionados se complementa con la determinación de adicionales parámetros clínicos o bioquímicos, por ejemplo determinando o codeterminando adicionalmente también otros analitos vasoactivos endógenos. Pueden mencionarse complementariamente a este respecto por ejemplo los péptidos del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (RAA), y en particular el péptido vasoconstrictor angiotensina II, la así llamada sustancia P (SP), así como además los péptidos vasodilatadores CGRP₁₋₃₇, amilina (IAPP) y endotelina-3 (ET-3) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP). Es además también digna de mención una concurrente toma en consideración de adicionales analitos no péptidos tales como NO (determinable p. ej. como nitrito o nitrato).

[0018] Cuando se habla de una determinación de los respectivos analitos “en la sangre”, este concepto engloba a la determinación en sangre total, suero o plasma. La determinación de los analitos se realiza preferiblemente con ayuda de métodos de determinación diagnósticos en forma de inmunoensayos del tipo sándwich, p. ej. con uno de los ensayos de la solicitante que se aclaran más adelante.

[0019] La concentración de adrenomedulina (ADM) se determina como concentración de un fragmento de proADM de la región media (MR-proADM) que comprende los aminoácidos 45-92 de la preproadrenomedulina. Está descrito un ensayo adecuado en la EP 1 488 209 B1 y en la WO 2004/090546 y en (2). Usando este ensayo se determinan en personas sanas concentraciones normales de ADM que están situadas dentro de la gama de valores de 0,2 - 0,6 nmoles/l (el límite superior de la gama de valores representa un valor umbral que sirve de orientación para la decisión en cuanto a la terapia). El ajuste de un paciente a una concentración normal de este tipo representa el evidente objetivo terapéutico anteriormente mencionado del tratamiento de una insuficiencia cardíaca.

[0020] La concentración de endotelina-1 (ET-1) se determina como concentración de un fragmento C-terminal de ET-1 (CT-proET-1) que comprende los aminoácidos 168-212 de la preproendotelina-1. Un ensayo adecuado está descrito en la EP 1 564 558 B1 y en la WO 2005/078456 y en (3). Usando este ensayo se determinan en personas sanas concentraciones normales de ET-1 que están situadas dentro de la gama de valores de 25 - 70 pmoles/l (el límite superior de la gama de valores representa un valor umbral que sirve de orientación para la decisión en cuanto a la terapia). El ajuste de un paciente a una concentración normal de este tipo representa asimismo un anteriormente mencionado y evidente objetivo terapéutico del tratamiento de una insuficiencia cardíaca.

[0021] Para la determinación de la concentración de vasopresina (AVP) es recomendable el uso de un ensayo con el que se determina el fragmento propéptido CT-proAVP (copeptina) y que se describe más detalladamente en la publicación WO 2006/018315 y en (4). Usando este ensayo se determinan en personas sanas concentraciones normales de AVP que son inferiores a 13 pmoles/l (< 13 pmoles/l) (el valor indicado representa un valor umbral que sirve de orientación para la decisión en cuanto a la terapia). El ajuste de un paciente a una concentración normal de este tipo representa otro evidente objetivo terapéutico del tratamiento de una insuficiencia cardíaca.

[0022] La toma en consideración de tan sólo uno de los parámetros anteriormente mencionados, es decir, el ajuste de un paciente a la concentración normal de tan sólo uno de los parámetros anteriormente mencionados, ya proporciona, como se pone de manifiesto más adelante en virtud de resultados de medición en una Tabla 1, informaciones de alta significancia para el éxito de la terapia o el fracaso de la terapia.

[0023] Como se muestra asimismo más adelante en una Tabla 2, según la invención un éxito del tratamiento es sin embargo indicado con una significancia aún claramente más alta cuando se consigue llevar en el paciente simultáneamente a dos o preferiblemente a los tres parámetros mencionados a las gamas de valores normales que se han indicado. Esto es así puesto que a pesar de que en caso de insuficiencia cardíaca se hallan incrementados todos los parámetros, los mismos son considerablemente independientes unos de otros y pueden con ello complementarse.

[0024] La determinación *in vitro* según la invención puede realizarse en una aplicación clínica rutinaria a mayor escala convenientemente también como determinación simultánea mediante un dispositivo de medición que se sirva de la tecnología de chips o bien dentro del marco de una así llamada determinación en el Point-of-Care (POC) con un dispositivo de medición inmunocromatográfica. La determinación y valoración del complejo resultado de medición de una determinación multiparamétrica se efectúa convenientemente con ayuda de un adecuado programa informático.

[0025] Cuando en esta solicitud se usa el concepto “concentración”, este concepto no significa, en el sentido de una equiparación restrictiva, la concentración estacionaria del propio péptido vasoactivo mensurable en la muestra biológica.

[0026] Los más importantes péptidos vasoactivos liberados patofisiológicamente sobre los que se trata dentro del marco de la presente invención están tan sólo en una menor parte libres o son tan sólo en una menor parte mensurables sin dificultades en fluidos biológicos. Partes esenciales de los péptidos vasoactivos liberados patofisiológicamente son rápidamente suprimidas y/o retiradas del fluido biológico mediante unión a receptores y a otras estructuras vasculares o de membrana.

[0027] La medición de copéptidos inactivos formados a partir de los mismos propéptidos precursores, como se realiza según la presente invención usando los ensayos de la Solicitante que aquí se mencionan, refleja, a diferencia de la concentración instantánea en un fluido biológico, la liberación de los péptidos vasoactivos en el sentido de “concentraciones efectivas” a lo largo de un prolongado espacio de tiempo y permite una codetección indirecta de partes del péptido vasoactivo liberado también unidas o extraídas rápidamente. En combinación con la más alta estabilidad de tales copéptidos, esto conduce a unos más altos y mensurables valores de concentración absoluta para los analitos a determinar en el fluido biológico, tal como p. ej. en suero o plasma.

[0028] Las concentraciones a las que se alude en la presente invención no son sin embargo necesariamente tan sólo las concentraciones mensurables de tales copéptidos inactivos, sino que pueden incluir también a las concentraciones

de otros analitos mensurables, como p. ej. pequeñas moléculas tales como NO, que son respectivamente formados o están presentes en el fluido biológico en una relación en esencia proporcional a las concentraciones mensurables para los mencionados copéptidos inactivos. Tales analitos que están presentes en un fluido biológico (suero, plasma) en una relación proporcional a los péptidos y/o copéptidos vasoactivos pueden ser considerados como “péptidos vasoactivos sucedáneos” cuya determinación puede ser equivalente a la determinación directa de los péptidos vasoactivos o de los correspondientes copéptidos y de igual manera puede proporcionar valores que pueden sustituir a los valores de medición para las concentraciones de los péptidos vasoactivos o de los copéptidos.

[0029] En afecciones con una evolución más bien crónica sin repentinos empeoramientos o mejoramientos del estado del paciente, como puede ser el caso de una insuficiencia cardíaca crónica, existe p. ej. una alta probabilidad de que con respecto a los distintos analitos relevantes para la enfermedad y sin intervención terapéutica o bien con una regular y uniforme intervención terapéutica mediante la administración de medicamentos se establezca un estado global estacionario tan sólo poco variable, que se modifica tan sólo lentamente. En un caso así las concentraciones de un analito activo, y en el caso presente de un péptido vasoactivo, mensurables estacionariamente en el fluido biológico del paciente deberían ser en esencia proporcionales a la cantidades del mismo analito que son liberadas patofisiológicamente a lo largo de prolongados espacios de tiempo, tales como las que pueden ser medidas en forma de copéptidos fisiológicamente inactivos con los ensayos de la Solicitante. Esto significa que en la preferida determinación multiparamétrica de copéptidos inactivos según la presente invención las desviaciones con respecto a los valores de control de las personas sanas, así como la evolución de estas desviaciones típica de la enfermedad, deberían reflejarse también en las por regla general más bajas concentraciones estacionarias de los analitos activos.

[0030] Se aclara a continuación aún más detalladamente la invención en la parte experimental haciendo referencia a dos tablas.

[0031] Las mediciones de MR-proADM, CT-proAVP y CT-proET-1 en plasmas de pacientes que se describen en la parte experimental se realizaron con los ensayos de la Solicitante que han sido mencionados anteriormente y están descritos en la literatura que ahí se menciona, los cuales según su esencia representan ensayos inmunoluminométricos no competitivos en sándwich.

[0032] Se aclara a continuación aún más detalladamente la invención a base de resultados de medición para los marcadores ADM, ET-1 y VAP en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Parte Experimental

Descripción de los Ensayos

[0033] La medición de MR-proADM en el plasma se hizo con un ensayo inmunoluminométrico en sándwich en esencia tal como se describe en la parte experimental de la anteriormente mencionada WO 2004/090546 y en (2).

[0034] La medición de CT-proET-1 en el plasma se hizo con un ensayo inmunoluminométrico en sándwich en esencia tal como se describe en la parte experimental de la anteriormente mencionada WO 2005/078456 y en (3).

[0035] La medición de CT-proAVP (copeptina) para la determinación de la AVP liberada en el plasma se hizo con un ensayo inmunoluminométrico en sándwich en esencia tal como se describe en la parte experimental de la WO 2006/018315 y en (4).

Recolección de los Datos de Medición:

[0036] Para la clarificación de la cuestión de si la determinación de ET-1 (como CT-proET-1), ADM (como MR-proADM) y vasopresina (como CT-proAVP) en solitario o bien en combinación es adecuada para la detección precoz de un éxito de una terapia y con ello para el control de la terapia de pacientes con insuficiencia cardíaca, a todos los pacientes de un colectivo de 377 pacientes que ingresaron en admisiones de emergencia con el síntoma principal de disnea les fue tomada una primera muestra de sangre directamente tras la admisión.

[0037] Aún en el día de la admisión de emergencia se comenzó con intervenciones terapéuticas, y 4 días después del comienzo de la intervención se hizo una segunda toma de sangre.

[0038] Todos los pacientes fueron a continuación observados a lo largo de un espacio de tiempo de 12 meses, y la defunción de un paciente o su rehospitalización debido a una insuficiencia cardíaca aguda se registró como “suceso”.

[0039] El colectivo de pacientes constaba de en total 377 personas, 288 de sexo masculino y 89 de sexo femenino. La edad media era de 67 ± 11 años, estando la edad individual de las personas situada entre los 42 y los 91 años. La clasificación de los pacientes según las anteriormente mencionadas Clases de la NYHA fue la siguiente:

NYHA I = 21 pacientes; NYHA II = 118; NYHA III = 144;

NYHA IV = 94.

[0040] En un total de 345 de los 377 pacientes fue medido en el día de la admisión para al menos uno de los marcadores mencionados un valor que estaba situado por encima del mencionado respectivo valor umbral o de la gama de valores normal para personas sanas.

[0041] De estos 345 pacientes (n = 345) la mortalidad en 12 meses fue de un 17% (59 pacientes) y la rehospitalización en 12 meses (una vez o más veces) fue de un 20% (70 pacientes). De ello se deriva una frecuencia global de sucesos de un 38% (129 pacientes).

[0042] Se reproducen en la tabla siguiente los resultados de medición obtenidos para los distintos marcadores para pacientes con sucesos (129 pacientes) en el día de la admisión de emergencia así como en el cuarto día después de la misma, es decir, en el día 4 tras el comienzo de la intervención terapéutica.

Tabla 1

Marcadores / Gamas de valores de medición	Número de pacientes n	Pacientes con al menos 1 suceso en 12 meses	% de pacientes con sucesos
Mr-proADM			
> 0,6 nmoles/l en el día de la admisión	340	129	37,9
> 0,6 nmoles/l en el día 4	156	125	80,1
< 0,6 nmoles/l en el día 4	184	4	2,2
CT-proET-1			
> 70 pmoles/l en el día de la admisión	331	126	38,0
> 70 pmoles/l en el día 4	141	120	85,1
< 70 pmoles/l en el día 4	190	6	3,2
CT-proAVP			
> 13 pmoles/l en el día de la admisión	320	121	37,8
> 13 pmoles/l en el día 4	155	110	71,0
< 13 pmoles/l en el día 4	165	11	6,7

Tabla 2

Toma en consideración en combinación de los valores de medición el día 4 de	Número de pacientes n	Pacientes con al menos 1 suceso en 12 meses	% de pacientes con sucesos
Mr-proADM < 0,6 nmoles/l más CT-proET-1 < 70 pmoles/l	172	1	0,6
Adicional toma en consideración de CT-proAVP < 13 pmoles/l	148	0	0

[0043] Por la Tabla 1 (última columna) puede comprobarse que al tomar en consideración tan sólo un único marcador ya se obtiene una significativa correlación entre el tiempo de supervivencia de 12 meses sin sucesos y la normalización de los valores para el respectivo marcador tras 4 días (tan sólo 2,2, 3,2 y 6,7 sucesos en los grupos de los "pacientes normalizados para un único marcador").

[0044] Puede apreciarse por la Tabla 2 que la correlación se ve de nuevo considerablemente mejorada, en conclusión de manera sorprendente, cuando se toman simultáneamente en consideración los resultados de medición tanto para MR-proADM como para CT-proET-1 (tan sólo 0,6 sucesos en el grupo de los "pacientes normalizados para dos marcadores"). Si adicionalmente se toma en consideración como tercer marcador a la CT-proAVP, se obtiene un grupo de "pacientes normalizados para tres marcadores" en el que ya no se produjeron sucesos de tipo alguno.

[0045] El médico puede con ello considerar como objetivo terapéutico a corto plazo de sus intervenciones terapéuticas la normalización o al menos la disminución de los valores medidos para los marcadores mencionados. De esta manera podría rápidamente, es decir, ya después de unos 4 días (el espacio de tiempo puede también ser algo más corto o bien también más largo) distinguir a los respondedores (los pacientes que responden a la terapia elegida) de los no respondedores (los pacientes que no responden a la terapia elegida) y en el caso de los no respondedores podría dado el caso introducir un cambio de la terapia. Una tal adaptación precoz de la terapia en caso de una ausencia de éxito de la terapia detectable en virtud de las concentraciones de marcadores mensurables puede servir para salvar la vida o para prolongar la vida.

[0046] Si el paciente es resistente a la terapia y no responde a ninguna de las terapias elegidas, esto facilita dado el caso la rápida decisión de efectuar intervenciones más serias p. ej. de naturaleza quirúrgica.

Literatura

5

[0047]

(lista de referencias de la literatura)

REIVINDICACIONES

1. Método de control del tratamiento terapéutico de un paciente con insuficiencia cardíaca, en el que tras el comienzo de un tratamiento terapéutico se efectúa in vitro en una muestra de sangre total, de suero o de plasma del paciente mediante un inmunoensayo un seguimiento de la variación de la concentración medida antes del comienzo de la terapia de al menos dos de los péptidos vasoactivos adrenomedulina (ADM), endotelina-1 (ET-1) y/o vasopresina (AVP), medida como liberación de los péptidos vasoactivos mencionados, en donde para la medición se aplica un ensayo que determina la concentración de un copéptido inactivo que es formado a partir del mismo precursor propéptido como el péptido vasoactivo a determinar, y en donde en caso de una ausente o insuficiente disminución de la concentración mencionada se consideran insatisfactorias las medidas terapéuticas y se varían las medidas terapéuticas, mientras que en caso de darse una suficiente disminución de la concentración mencionada se considera que la terapia es exitosa, en donde
 - (I) la concentración de ADM se determina con ayuda de un inmunoensayo en sándwich que permite la determinación de la concentración de MR-proADM, y hay una insuficiente disminución de las concentraciones cuando la concentración de MR-proADM determinada en la adicional medición está situada por encima de un valor de 0,6 nmoles/l,
 - (II) la concentración de ET-1 se determina con ayuda de un inmunoensayo en sándwich que permite la determinación de la concentración de CT-proET-1, y hay una insuficiente disminución de las concentraciones cuando la concentración de CT-proET-1 determinada en la adicional medición está situada por encima de un valor de 70 pmoles/l, y
 - (III) la concentración de AVP se determina con ayuda de inmunoensayo en sándwich que permite la determinación de la concentración de CT-proAVP, y hay una insuficiente disminución de las concentraciones cuando la concentración de CT-proAVP determinada en la adicional medición está situada por encima de un valor de 13 pmoles/l.
2. Método según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** la concentración de al menos dos de los péptidos vasoactivos mencionados en la sangre del paciente se determina directamente antes del comienzo de la terapia, y entonces y dentro de un espacio de tiempo de 3 a 10 días, y preferiblemente tras 4 días, se efectúa una adicional medición de la concentración de los péptidos vasoactivos determinados antes del comienzo de la terapia.
3. Método según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por el hecho de que** la disminución se considera suficiente y la terapia se considera exitosa cuando el valor de concentración determinado en la adicional medición para dos de los péptidos vasoactivos o para los tres péptidos vasoactivos está situado por debajo de los valores que se indican en la reivindicación 1 para el respectivo péptido vasoactivo.
4. Método según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por el hecho de que** la determinación multiparamétrica se efectúa como determinación simultánea mediante un dispositivo de medición que utiliza la tecnología de chips o bien se efectúa mediante un dispositivo de medición inmunocromatográfica que indica claramente que no se ha llegado a los valores o límites superiores para las gamas de valores normales para el respectivo péptido vasoactivo.
5. Método según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por el hecho de que** la determinación y evaluación del complejo resultado de medición de una determinación multiparamétrica se efectúa con ayuda de un programa informático.