

AUS DEM LABOR

Kardiale Biomarker

Wichtige diagnostische und prädiktive Laborparameter bei Herzerkrankungen

Herz-Kreislauf-Erkrankungen und deren Diagnose haben in der täglichen Routine einen hohen Stellenwert. Mit den Biomarkern Troponin T/I, BNP/NT-proBNP und D-Dimer stehen wichtige Hilfsmittel zur Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen, wie akutes Koronarsyndrom, akute und chronische Herzinsuffizienz, sowie tiefe Venenthrombosen (DVT) und Lungenembolien (PE) zur Verfügung. Kardiale Biomarker haben sich auch in der Praxis des Hausarztes als sehr nützlich erwiesen (1).

Biomarker beim akuten Koronarsyndrom – kardiale Troponine, h-FABP

Die Rolle der Biomarker ist beim STEMI (ST-elevation myocardial infarction) und beim NSTEMI unterschiedlich. Bei STEMI Patienten sind die Biomarker prognostisch und spielen eine Rolle in der Bestätigung der Diagnose, während sie beim NSTEMI eine entscheidende Rolle in der Diagnose (Wert > 99. Perzentile) und der Differenzierung und für das Management einer instabilen Angina haben.

In der Praxis des niedergelassenen Arztes kann aufgrund der Troponinbestimmung, wenn der Beginn des Thoraxschmerzes bereits mehr als 6h zurückliegt und ein unauffälliges 12-Kanal EKG vorliegt ein Herzinfarkt mit Sicherheit ausgeschlossen und eine Hospitalisierung vermieden werden. Die zusätzliche Bestimmung von Copeptin in Kombination mit Troponin T erlaubt den Ausschluss eines akuten Myokardinfarkts bereits nach kurzer Zeit, da Copeptin bereits früher freigesetzt wird. Reichlin et al (2) haben festgestellt, dass durch die Kombination von Copeptin und Troponin T ein Herzinfarkt mit 98.8% Sensitivität und einem negativen prädiktiven Wert von 99.7% ausgeschlossen werden kann. Dies erlaubt einen beschleunigten und zuverlässigen Ausschluss eines aku-



**Prof. Dr. Dr. h.c.
Walter F. Riesen**
Diessenhofen

ten Myokardinfarkts und erübrigt ein verlängertes Monitoring und serielle Blutentnahmen.

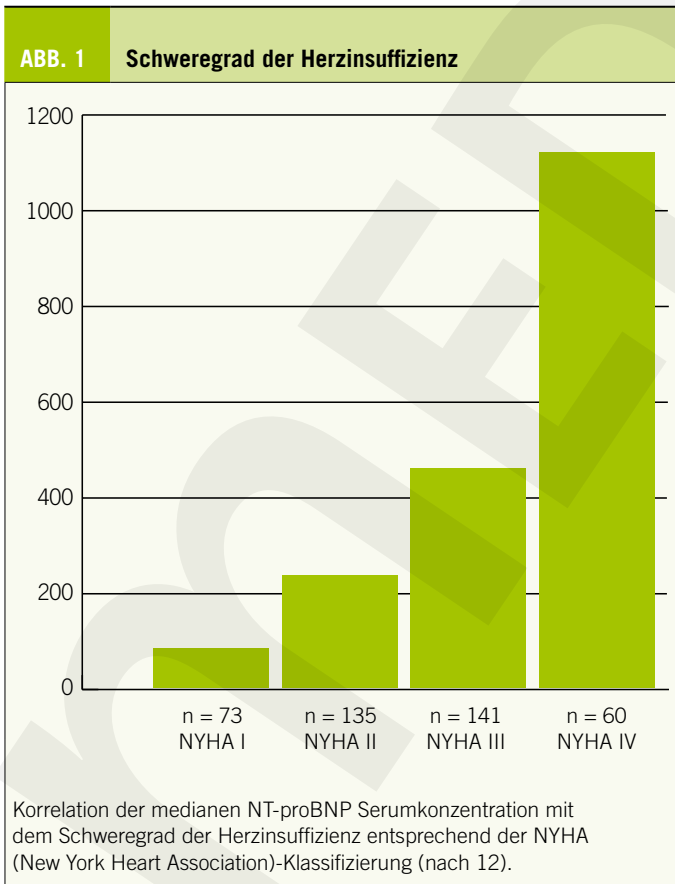
Die Einführung der hochsensitiven Troponin-Tests hat die Frühdiagnose eines Myokardschadens entscheidend verbessert. Reichlin und Mitarbeiter haben kürzlich gezeigt, dass mit Hilfe eines Algorithmus aufgrund der hs Troponin T-Werte (hs TnT) sowohl ein sicheres Rule-out wie ein richtiges Rule-in eines akuten Myokardinfarkts innerhalb einer Stunde bei 77% von unselektierten Patienten mit akutem Brustschmerz möglich ist (3).

Auch in Kombination mit hsTnT ergibt die zusätzliche Bestimmung von Copeptin eine höhere Empfindlichkeit, eine frühere Risikostratifizierung und einen früheren Entscheid zur Behandlung oder der frühzeitigen Entlassung (4). Copeptin liefert zudem eine unabhängige Information insbesondere bei der schwierigen Interpretation von geringen hs TnT-Zunahmen (5).

Die neuen hs Assays haben die Fähigkeit, cTnT und cTnI-Konzentrationen zu messen, die weit unter der Nachweisgrenze der sensitiven, zeitgenössischen Tests, die heute in der klinischen Praxis verwendet werden, liegen, mit einer ausgezeichneten Impräzision (Variationskoeffizient $\leq 10\%$) bei und unterhalb des 99. Perzentile-Werts des Tests. Diese zusätzliche Sensitivität ermöglicht Tropo-

TAB. 1 Ursachen für messbare Troponinwerte		
Myokardnekrose möglich	Myokardnekrose eindeutig	Myokardnekrose unklar
Myokarditis	Herzinfarkt	Nierenversagen
Herzinsuffizienz	Herzchirurgie	Chronische Hämodialyse
Abstossung des Herztransplantats	Koronarangioplastie	Aortendissektion
Herzkontusion	Defibrillation	Lungenembolie
Kritisch kranke Patienten	Katheterablation	Verbrennungen
	Reanimation	Extreme körperliche Anstrengungen

TAB. 2 «Extra-kardiale» Krankheiten, die mit erhöhten BNP/NTpro-BNP-Werten einhergehen	
Pulmonale Krankheiten	Pulmonale Hypertonie Obstruktive pulmonale Krankheiten
Endokrin-metabolische Krankheiten	Hyperthyreose Hypothyreose Cushing Syndrom Primärer Aldosteronismus Addison Krankheit «Akromegalie» Diabetes mellitus
Weitere Krankheiten/Symptome	Leberzirrhose mit Aszites Nierenversagen Paraneoplastische Syndrome Subarachnoidale Blutung Inflammatorische Erkrankungen (akut oder chronisch) Kardiotoxische Medikamente Anaemie



nin-Konzentrationen im Bereich von 1 bis 20 ng/l zuverlässig zu erfassen. Solche Werte sind bei nahezu 100% der gesunden Personen vorhanden. Die üblichen zeitgenössischen Tests können typischerweise Troponin-Werte in nur 10 bis 20% von Personen aus der allgemeinen anscheinend gesunden Bevölkerung messen.

Bei der Beurteilung einer chronischen, leichten Myokardschädigung kann hs Troponin ein neues Mittel zur Stratifizierung des Risikos von Patienten mit stabiler Koronaropathie, deren linksventrikuläre Funktion erhalten ist, darstellen. Eine Zusammenstellung der Ursachen für erhöhte Troponinwerte findet sich in der Tabelle 1.

h-FABP – ein schneller Marker der Myokardischämie

Heart Fatty Acid Binding Protein (h-FABP) ist ein niedermolekulares zytoplasmatisches Protein, das in der intrazellulären Aufnahme und Pufferung von freien Fettsäuren im Myokard beteiligt ist. Bereits ca. 20 Min. nach Infarktbeginn ist die h-FABP-Konzentration für einen Nachweis ausreichend. Die Spitzenkonzentration des Proteins tritt nach ca. 10 Stunden auf und sinkt innerhalb von 24 Stunden auf den Ausgangswert ab. Diese Eigenschaften bestimmen die Eignung des h-FABP Nachweises im Blut für die Frühdiagnostik eines Myokardinfarkts.

Liegt keine Skelettmuskelschädigungen und keine Niereninsuffizienz vor, erlaubt der h-FABP-Nachweis eine sichere Einschätzung des Infarktausmasses in einer sehr frühen Phase der Gewebnekrose. h-FABP ist aber nicht 100% herzspezifisch. Bei Skelettmuskelverletzungen wird durch ein frühes Vorkommen von h-FABP ein Infarkt vorgetäuscht. Ferner trägt eine Niereninsuffizienz zu einem Anstieg und einer länger andauernden Erhöhung der h-FABP-Konzentration im Blut bei.

h-FABP eignet sich für Vorhersage der langfristigen Mortalität, wobei diese Vorhersage unabhängig vom GRACE Score und von Troponin und hs-CRP ist (6). h-FABP war insbesondere in der Lage, die Troponin-negativen Patienten mit instabiler Angina, die ein hohes Risiko für bevorstehenden Tod haben, zu identifizieren. Diese Beobachtung wurde unabhängig von O'Donoghue et al in ihrer Studie an 2287 ACS-Patienten in der TIMI 16-Studie unterstützt (7).

Biomarker bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Natriuretische Peptide, BNP und NT-proBNP Natriuretische Peptide werden von hämodynamisch gestresstem Myokardium infolge erhöhter atrialer oder ventrikulärer Ausdehnung oder Anstrengung ausgeschieden. Das NP-System gilt mittlerweile als eines der wichtigsten hormonalen Systeme zur Kontrolle der kardiovaskulären Homöostase und Funktion. Natriuretische Peptide sind aussagekräftige diagnostische und auch prognostische Marker für die akute und chronische Herzinsuffizienz.

BNP und NT-proBNP haben unbestritten einen hohen Stellenwert im Umgang mit Patienten mit Dyspnoe im Notfall. Da BNP/NT-proBNP einen hohen negativ prädiktiven Wert hat, liegt die Stärke vor allem im Ausschluss einer Herzinsuffizienz. Die Daten für die Bestätigung einer Herzinsuffizienz sind weniger eindeutig. Weitere Faktoren wie Alter, Geschlecht und Komorbiditäten beeinflussen die Werte ebenfalls.

BNP/NT-proBNP-Werte nehmen mit dem Alter zu, Frauen haben höhere Werte als Männer, zwischen dem BMI und BNP/NT-proBNP existiert eine negative Korrelation. Dies sollte in der Beurteilung der Resultate berücksichtigt werden. Dazu kommt, dass „extra-kardiale“ Krankheiten das NP-System ebenfalls aktivieren (Tabelle 2)

TAB. 3 Cut-off Werte für BNP und NT-proBNP bei Patienten mit akuter Dyspnoe (11)		
BNP	<100 ng/l	keine Herzinsuffizienz
	100–400ng/l	Graubereich: zusätzliche Beurteilung durch klinische Untersuchung
	>400ng/l	Herzinsuffizienz
Pro-NT-pro BNP	<300ng/l	keine Herzinsuffizienz
	<300–450ng/l	Graubereich: zusätzliche Beurteilung durch klinische Untersuchung
	>450ng/l	Altersabhängig
	Alter (Jahre)	Herzinsuffizienz, falls NT-proBNP (ng/l)
	<50	>450
	50–75	>900
>75	>1800	
Die Laborwerte müssen stets im Kontext der klinischen Präsentation beurteilt werden		

TAB. 4 Einsatz von BNP/NT-proBNP in der Klinik	
Unterscheidung zwischen Lungen- und Herzkrankheit als Ursache einer Atemnot	
Nachweis von Frühstadien einer linksventrikulären Dysfunktion und Einleitung einer frühen Therapie	
Abschätzen des Ausmasses der linksventrikulären Hypertrophie	
Risikostratifizierung von Patienten mit instabiler Angina pectoris	
Optimierung der Behandlung nach Myokardinfarkt	
Vorhersage nach Herzinfarkt. Beurteilung der Wahrscheinlichkeit für Reinfarkt oder plötzlichen Herztod	
Erfassung kardiotoxischer Medikation (Onkologie, Psychiatrie) zusammen mit hs Troponin	

TAB. 5 D-Dimer-Erhöhungen ohne Lungenembolie oder tiefe Venenthrombose	
Aneurysma	
Arterieller Gefäßverschluss	
Vorhofflimmern	
Malignome	
Entzündliche Prozesse	
Leberzirrhose	
Trauma oder Operation vor weniger als 1 Monat, im Zuge der Wundheilung	
Gerinnungshemmende Therapie, Fibrinolyse	
Schwangerschaft	
Alter > 70 Jahre	

Die natriuretischen Peptide können aber auch für die Erfassung von präklinischen Veränderungen am Herzen bei verschiedenen Zuständen hilfreich sein. Sie eignen sich auch für eine Risikostratifizierung bei hypertensiven Patienten (8).

BNP/NT-proBNP wird ferner zur Steuerung der Therapie bei Herzinsuffizienz herangezogen. Die entsprechenden Studien haben allerdings gezeigt, dass die BNP-gesteuerte gegenüber einer Symptom-gesteuerten Therapie das klinische Outcome nur bei Patienten unter 75 Jahren, nicht aber bei Älteren verbessert (9, 10)

BNP und NT-proBNP stellen quantitative Marker der Herzinsuffizienz dar, die das Ausmass einer systolischen und diastolischen linksventrikulären Dysfunktion wiedergeben. Beide Biomarker sind direkt mit der Schwere der Symptome einer Herzinsuffizienz und der Herzabnormalität assoziiert (Abb. 1).

Der direkte Vergleich von BNP und NT-proBNP ergab in mehreren Studien eine ähnliche Richtigkeit in jüngeren Patienten. Bei über 65 Jahre alten Patienten scheint sich ein Vorteil für BNP zu ergeben. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass NT-proBNP stärker als BNP von der Nierenfunktion beeinflusst wird. Andererseits zeigt NT-proBNP Vorteile durch die längere Halbwertszeit gegenüber BNP.

BNP und NT pro-BNP weisen unterschiedliche Cut-off Werte auf. Eine zuverlässige Umrechnung der einzelnen Werte gibt es nicht. Bei Analysen zur longitudinalen Verlaufsbeurteilung sollte deshalb immer derselbe Marker gewählt werden.

Für BNP gelten die gleichen Cut-off Werte für verschiedene Altersklassen, während für NT-proBNP altersabhängige Werte existieren (Tab.s 3).

Praeanalytische Einflüsse

Stabilität, medikamentöse Behandlung und Nierenfunktion sind wichtige Faktoren bei der BNP/NT-proBNP-Bestimmung. BNP sollte innerhalb von 24 Stunden nach der Blutentnahme gemessen oder die Probe eingefroren werden. NT-proBNP scheint während 3 Tagen bei Raumtemperatur stabil zu sein. BNP kann nur aus EDTA Plasma bestimmt werden, NT-pro BNP sowohl im Serum als auch im Heparinplasma. Beide Parameter nehmen bei eingeschränkter Nierenfunktion zu, NT-proBNP allerdings wesentlich stärker, da es vorwiegend über die Niere ausgeschieden wird.

Die Aktivierung des BNP-Systems im linksventrikulären Myokard erfolgt schnell und korreliert invers mit der linksventrikulären Pumpfunktion. Bei der Herzinsuffizienz sind die Plasmakonzentrationen des Markers schon im NYHA-Stadium I erhöht und steigen mit zunehmendem Schweregrad an

Moderne Point-of-Care-Systeme erlauben eine schnelle Analyse von NT-proBNP/BNP auch in der niedergelassenen Praxis (für BNP Triage®, für NT-proBNP Roche Cardiac Reader®). Die Bestimmung der natriuretischen Peptide kann darüber hinaus auch zur Prognoseabschätzung sowie zur Therapiekontrolle bzw. zum Therapie-Monitoring der Herzinsuffizienz eingesetzt werden. NT-proBNP/BNP können die Echokardiografie als „Goldstandard“ bei der Diagnostik einer Herzinsuffizienz jedoch nicht ersetzen.

Biomarker bei thromboembolischen Ereignissen – D-Dimer

Tiefe Venenthrombose und Lungenembolie sind häufige Differentialdiagnosen in der Arztpraxis, die oft allein aufgrund klinischer Symptome nicht schlüssig diagnostiziert werden können. Die Be-

stimmung der D-Dimere hat sich zum Ausschluss einer Thromboembolie als entscheidende Stufe im diagnostischen Algorithmus bewährt. Falls der D-Dimertest negativ ausfällt und eine niedrige Vortestwahrscheinlichkeit vorliegt, können diese Krankheiten ausgeschlossen werden. Entscheidend ist dabei die Qualität (Sensitivität) des angewendeten Testsystems. In der Regel erlauben die Immunfluoreszenz- und Mikroplatten-ELISA-Methoden sowie die quantitative Latex-Methode durch ihre hohe Sensitivität eine sichere Aussage. Im Gegensatz zur hohen Sensitivität und entsprechend hohem negativ prädiktivem Wert weisen D-Dimer-Bestimmungen eine niedrige Spezifität auf. Erhöhte Werte über dem Cut-off ohne venöse Thromboembolie können bei verschiedenen Zuständen auftreten (Tab. 5).

Blick in die Zukunft: Neue Biomarker für Entzündung und für Herzinsuffizienz

Pentraxin-3 – ein neuer Biomarker für vaskuläre Entzündung.

Pentraxin-3 ist ein multimeres Akute-Phase-Protein, welches zur gleichen Familie gehört wie das gut bekannte CRP. Pentraxin-3 ist mit kardiovaskulären Ereignissen, Herzinsuffizienz und sowohl kardiovaskulärer als auch Gesamtmortalität assoziiert (14, 15). Es hat sich gezeigt, dass Pentraxin-3, TNF- α und IL-6 (hsCRP nicht signifikant) bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener EF signifikant erhöht sind, nicht aber bei Patienten ohne Herzinsuffizienz (16). Pentraxin-3 könnte ein signifikanter Marker für vaskuläre Entzündung, diastolische Dysfunktion und Herzinsuffizienz werden. Allerdings stehen entsprechende grosse randomisierte, kontrollierte Studien zur Bestätigung dieser Ergebnisse noch aus.

Galectin-3 zur Einschätzung der Krankheitsprogression und Prognose der Herzinsuffizienz.

Entzündliche und fibrotische Prozesse stehen im Mittelpunkt des kardialen Remodelings und der Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Galectin-3 ist ein Kohlenhydrat-bindendes Protein welches an entzündlichen und fibrotischen Prozessen im Gewebe beteiligt ist. Die Aktivierung von Galectin-3 im Herzen ist eng mit der kar-

dialen Fibrose, einer der Hauptgründe für das kardiale Remodeling, verknüpft. Galectin-3 scheint ein aussagekräftiger Biomarker für die Klassifikation und Prognose der Herzinsuffizienz – sowohl akute als auch chronische Herzinsuffizienz zu sein (17). Das zirkulierende Galectin ist bei allen Formen der Herzinsuffizienz erhöht. Bei älteren Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz mit gleichzeitiger Nierenfunktionsstörung ist die Zunahme besonders stark. Galectin-3 eignet sich auch für die Prognose bei Patienten mit Herzinsuffizienz und unveränderter Ejektionsfraktion (18). Auch wenn für den Einsatz von Galectin-3 bei Herzinsuffizienz mittlerweile ein relativ breites Studienfundament existiert, bleibt die Frage, was die Bestimmung des Galectin-3 im Alltag wirklich bringt, offen.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Take-Home Message

- ◆ Die Bestimmung der kardialen Troponine mit dem hochsensitiven Test erlaubt nicht nur die Bestätigung oder den Ausschluss eines Myokardinfarkts, sondern auch den Nachweis einer chronischen, leichten Myokardschädigung
- ◆ Mit der Bestimmung der natriuretischen Peptide kann auch in der ambulanten Situation eine Herzinsuffizienz mit Sicherheit ausgeschlossen werden
- ◆ BNP und NT-proBNP korrelieren mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz und eignen sich auch für die Prognoseabschätzung
- ◆ Beim Vorliegen normaler BNP/NT-proBNP-Werte bei unbehandelten Patienten ist eine kardiale Ursache für die Dyspnoe unwahrscheinlich
- ◆ Die Bestimmung der D-Dimere eignet sich zum Ausschluss einer Thromboembolie
- ◆ Erhöhte D-Dimer-Werte können bei verschiedenen Zuständen auftreten
- ◆ Pentraxin-3 ist ein neuer Marker für vaskuläre Entzündung und Herzinsuffizienz
- ◆ Ein weiterer neuer Marker bei Herzinsuffizienz ist Galectin-3

Literatur:

1. Tomonaga Y et al. Diagnostic accuracy of point-of-care testing for acute coronary syndromes, heart failure and thromboembolic events in primary care: a cluster-randomised controlled trial. *BMC Family Practice* 2011;12:12
2. Reichlin T et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858–67
3. Reichlin T et al. One-Hour Rule-out and Rule-in of Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *Arch Intern Med.* 2012;172:1211–8
4. Johan Thelin, Catharina Borna, David Erlinge, and Bertil Öhlin. The combination of high sensitivity troponin T and copeptin facilitates early rule-out of ACS: a prospective observational study *BMC Cardiovasc Disord.* 2013; 13: 42. Published online 2013 June 18. doi: 10.1186/1471-2261-13-42
5. Omland T et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;361:2538–47
6. Kilcullen N, et al. EMMACE-2 investigators. Heart-Type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality after acute coronary syndrome and identifies high-risk patients across the range of troponin values. *JACC* 2007;50:2061–7
7. O'Donoghue M et al. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes *Circulation* 2006;114:550–7
8. Waeber B and Feihl F. Usefulness of BNP measurements for stratifying cardiovascular risk in hypertensive patients. *Rev Med Suisse.* 2011;7:1748–50
9. Pfisterer M 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;301:383–92
10. Porapakkam P et al. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2010 Mar 22;170(6):507–14
11. Müller C et al. The integration of BNP and NT-proBNP into clinical medicine. *Swiss Med Weekly* 2007;137:4–12
12. Wieczorek S J, Wu A H, Christenson R. et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *Am Heart J* 2002. 144:834–839.839
13. Suzuki, S. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure, *Am Heart J* 2008;155:75–81
14. Dubin R et al. Associations of pentraxin-3 with cardiovascular events, incident heart failure, and mortality among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J.* 2012;163:274–9
15. (Swords Jenny N et al. Associations of Pentraxin 3 with Cardiovascular Disease and All Cause Death: The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29: 594–599.
16. Matsubara J et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *JACC* 2011; 57: 861–869
17. Shah RV et al: Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12: 826–32
18. De Boer RA et al Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med.* 2011; 43: 60–68