

AUS DEM LABOR

Kardiale Biomarker – Wichtige Entscheidungshilfen in Klinik und Praxis

Biomarker sind wichtige Entscheidungshilfen bei verschiedenen Krankheiten. In der Kardiologie sind sie für die Diagnose und Prognose von entscheidender Bedeutung. Verschiedene Biomarker spielen in den verschiedenen Stadien, die zum Herzinfarkt und zur Myokarddysfunktion führen, eine wesentliche Rolle. Im Folgenden soll ihre Bedeutung beim akuten Koronarsyndrom, bei chronischer Herzinsuffizienz und bei thromboembolischen Ereignissen diskutiert werden.

Die ischämische Kaskade reicht von der Plaquebildung über ihre Destabilisierung und Ruptur bis zur Thrombose und Nekrose. Die einzelnen Stufen der Kaskade lassen sich mit entsprechenden Biomarkern beschreiben.

Plaquebildung: LDL-C, oxLDL, proinflammatorische Zytokine, weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren

Plaquestabilisierung: MMP-9, MPO, ICAM, VCAM

Plaqueruptur: sCD40L, PIGF, PAPP-A, VCAM

Thrombose: PAI-1, sCD40L, VwF, D-Dimer

Ischämie: IMA, FFA, Cholin

Nekrose: cTnT, cTnI, CK-MB, midregionales proADM, Myoglobin, h-FABP

Myokarddysfunktion: BNP, NT-proBNP

In der Praxis interessieren vor allem die Marker der Nekrose cTnT und cTnI, die Marker der Myokarddysfunktion BNP und NTproBNP und der Thrombosemarker D-Dimer. Die weiteren Marker sind lediglich von wissenschaftlicher Bedeutung und haben sich in der Routine nur teilweise durchgesetzt.

Akutes Koronarsyndrom – Kardiale Troponine, Copeptin, MRproADM, h-FABP

Gemäss den Guidelines der European Society of Cardiology wird ein NSTEMI durch die Bestimmung des Troponinwerts (> 99. Perzentile) nachgewiesen oder ausgeschlossen. In der Praxis des niedergelassenen Arztes kann bei einem negativen Troponinwert,



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

wenn der Beginn des Thoraxschmerzes bereits mehr als 6 Stunden zurückliegt und ein unauffälliges 12-Kanal EKG vorliegt, ein Herzinfarkt mit Sicherheit ausgeschlossen und eine Hospitalisierung vermieden werden.

Die frühe Diagnose eines akuten Myokardinfarkts bald nach Auftreten der Symptome bleibt eine grosse klinische Herausforderung, sogar bei Verwendung von hochsensitivem Troponin (hsTnT).

In einer multizentrischen Untersuchung wurde der Wert der zusätzlichen Bestimmung von h-FABP bei Patienten, die innerhalb 1 Stunde nach Symptombeginn in die Notfallaufnahme eingeliefert wurden, evaluiert. Der Nachweis des Proteins h-FABP (heart-type-Fatty-Acid-Binding-Protein) stellt einen sehr frühen Marker zum Nachweis eines Herzinfarkts dar. Die Konzentration von h-FABP steigt bereits ca. 30 Minuten nach dem Ereignis an. h-FABP ist aber nicht ausschliesslich, sondern nur vorwiegend im Herzmuskelgewebe vorhanden. Der Zusatz von h-FABP zu hsTnT führte nur zu einer unwesentlich erhöhten diagnostischen Genauigkeit. hsTnT allein ergab eine AUC (area under the curve) von 0.88, die Kombination mit h-FABP 0.90 ($p = ns$) (1).

Die Kombination von Copeptin und Troponin bei Präsentation in der Notfallaufnahme ergibt einen hohen prädikativen Wert für den Ausschluss eines akuten Myokardinfarkts bei Patienten mit Verdacht auf akutes Koronarsyndrom (2).

Mit den hochsensitiven Troponintests stehen Verfahren zur Verfügung, die Werte in der Grössenordnung von 0.003 ng/ml mes-

sen können. Zur Unterscheidung, ob die Troponinerhöhung durch einen akuten Myokardinfarkt oder durch minimalen Zellschaden, wie er bei akuter Herzinsuffizienz verursacht wird, entstanden ist, sind serielle Messungen notwendig. Eine Studie bei Patienten mit Herzinfarkt als endgültige Diagnose hat bei akutem Herzinfarkt eine Zunahme über 117% zwischen der ersten und der zweiten Troponinmessung mit einem 3 Stundenintervall ergeben (3). Entsprechend sollte, falls der zweite Troponinwert nicht erhöht ist, auf eine akute Herzinsuffizienz geschlossen werden. Es ist bemerkenswert, dass ein messbarer Troponinwert sogar bei Abwesenheit eines Herzinfarkts ein Zeichen für eine schlechte Prognose ist.

Die zusätzliche Bestimmung von Copeptin ergibt auch mit den hochsensitiven Troponintests eine höhere Empfindlichkeit, eine frühere Risikostratifizierung und einen früheren Entscheid zur Behandlung oder frühzeitigen Entlassung (4).

Erhöhte Troponinwerte können aber auch als Folge nicht-kardialer Ursachen auftreten (Tab. 1).

Insbesondere bei wenig über dem Cut-off erhöhten Troponinwerten ist der Verlauf wichtig (Anstieg um 30%?, 100%?, 200%? innerhalb von 1 bis 2 Stunden).

Neuere Marker für akute Koronarsyndrome sind der midregionale Teil des proAdrenomedullin (MRproADM) und das bereits erwähnte humane Fatty Acid Binding Protein (h-FABP). Adrenomedullin (ADM) ist ein Peptid von 52 Aminosäuren, welches Vasorelaxation, Natriurese und Diurese vermittelt. Der midregionale Teil des proADM wird stöchiometrisch mit ADM ausgeschie-

TAB. 1 Ursachen erhöhter cTroponinplasmawerte	
Kardiale Ursachen	Nicht-kardiale Ursachen
Herzinfarkt	Aortendissektion
Herztrauma	Lungenembolie
Herzchirurgie	Pulmonaler Hochdruck
Herzinsuffizienz	Schlaganfall
Hypertrophe Kardiomyopathie	Verbrennung
(Peri-)myokarditis	Sepsis
Tachy- oder Bradyarrhythmien	Trauma
Toxische Myokardschäden	Starke körperliche Belastung (z.B. Marathonlauf)
Aortenklappenerkrankungen	–

den und kann daher als Surrogatmarker für ADM genutzt werden. Anwendungsgebiet für MRproADM ist die Prognose nach Myokardinfarkt, die Risikostratifizierung bei Patienten mit akuter Dyspnoe sowie prognostische Aussagen bei Herzinsuffizienz (5).

Herzinsuffizienz – Bei Therapie mit Entresto® NT-pro BNP verwenden

Die natriuretischen Peptide, das B-Typ natriuretische Peptid (BNP) und das N-terminale Fragment des Prohormons (NT-proBNP), sind derzeit die am häufigsten verwendeten Marker der myokardialen Belastung. Diese Prohormone werden im hämodynamischen

Stress freigesetzt und in biologisch aktive natriuretische Peptide umgewandelt, die der Belastung durch Induktion von Vasodilatation, Natriuresis und Diuresis entgegenwirken. Natriuretische Peptide werden von hämodynamisch gestresstem Myokard 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.

TAB. 2	„Extra-kardiale“ Krankheiten, die mit erhöhten BNP/NT-pro-BNP-Werten einhergehen
A) Pulmonale Krankheiten	
<ul style="list-style-type: none"> – Pulmonale Hypertonie – Obstruktive pulmonale Krankheiten 	
B) Endokrin-metabolische Krankheiten	
<ul style="list-style-type: none"> – Hyperthyreose – Hypothyreose – Cushing-Syndrom – Primärer Aldosteronismus – Addison Krankheit, Akromegalie – Diabetes mellitus 	
C) Weitere Krankheiten/Symptome	
<ul style="list-style-type: none"> – Leberzirrhose mit Aszites – Nierenversagen – Paraneoplastische Syndrome – Subarachnoidale Blutung – Inflammatorische Erkrankungen (akut oder chronisch) – Kardiotoxische Medikamente – Anaemie 	

TAB. 3	Cut-off Werte für BNP und NT-proBNP bei Patienten mit akuter Dyspnoe (10)	
BNP		
< 100 ng/l	Keine Herzinsuffizienz	
100–400 ng/l	Graubereich: zusätzliche Beurteilung durch klinische Untersuchung	
> 400 ng/l	Herzinsuffizienz	
Pro-NT-proBNP		
< 300 ng/l	Keine Herzinsuffizienz	
< 300–450 ng/l	Graubereich: zusätzliche Beurteilung durch klinische Untersuchung	
> 450 ng/l	Altersabhängig:	
	< 50 Jahre	> 450
	50–75 Jahre	> 900
	> 75 Jahre	> 1800
Die Laborwerte müssen stets im Kontext der klinischen Präsentation beurteilt werden.		

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).

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.

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 (6).

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 (7, 8).

Mit der kürzlich erfolgten Zulassung von Entresto®, einem Angiotensin-Nepriylsin Inhibitor, durch SwissMedic, welches das Sterberisiko und die Wahrscheinlichkeit von Klinikaufenthalten bei Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Auswurfraction eindrücklich senkt (9), hat die Therapie dieser Krankheit mit vorher infauster Prognose eine neue Dimension erfahren. **Da Entresto® nur NT-proBNP senkt, BNP aber erhöht, hat diese Behandlung auch einen Einfluss auf die Diagnostik.** Inskünftig sollte daher NT-proBNP zur Diagnose und insbesondere zum Therapieverlauf gemessen werden.

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 (Tabelle 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.

Thromboembolische Ereignisse – D-Dimer

Tiefe Venenthrombose und Lungenembolie sind häufige Differentialdiagnosen in der Arztpraxis, die oft allein aufgrund klinischer Symptome nicht schlüssig diagnostiziert werden können. Die Bestimmung der D-Dimere hat sich zum Ausschluss einer Thromboembolie als entscheidende Stufe im diagnostischen Algorithmus bewährt. Falls der D-Dimer-Test negativ ausfällt und eine niedrige Vortestwahrscheinlichkeit vorliegt, können diese Krankheiten ausgeschlossen werden. Entscheidend ist dabei die Qualität

TAB. 4

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

(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 (Tabelle 4).

Die diagnostische Aussagekraft des D-Dimer-Tests sinkt mit zunehmendem Alter des Patienten, da mit steigenden Lebensjahren physiologisch mehr Fibrinospaltprodukte im Blut vorhanden sind. Die Anwendung altersberechtigter Cut-off Werte für D-Dimer-

Tests erhöht die Spezifität substanziell ohne die Sensitivität zu verändern. Damit wird der Nutzen der D-Dimer-Bestimmung bei über 50-Jährigen mit einer nicht hohen klinischen Wahrscheinlichkeit verbessert (11).

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Literatur:

1. Schoenenberger AW et al. Incremental value of heart fatty acid binding protein in suspected acute myocardial infarction early after symptom onset. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;pii:2048872615571256 (Epub ahead of print)
2. Searle J et al. Use of copeptin in emergency patients with cardiac chief complaints. *Eur Heart J Acute Cardiovasc. Care* 2014;. Oct 15. pii: 2048872614554197. [Epub ahead of print]
3. Giannitsis E et al. High sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin. Chem.* 2010;56:642-50
4. Thelin J et al. The combination fo 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. Yuyun MF et al. Prognostic Significance of Adrenomedullin in Patients With Heart Failure and With Myocardial Infarction *Am J Cardiol.* 2015 Jan 15. pii: S0002-9149(15)00062-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.027
6. Waeber B and Feihl F. Usefulness of BNP measurements for stratifying cardiovascular risk in hypertensive patients. *Rev Med Suisse.* 2011;7:1748-50
7. 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
8. 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
9. McMurray JJV et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014; 371:993-1004.
10. Müller C et al. The integration of BNP and NT-proBNP into clinical medicine. *Swiss Med Weekly* 2007;137:4-12
11. Schouten HJ et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ*2013;346:f2492