

Hochsensitive Bestimmung von Troponin T und Troponin I

Biomarker und Herzinsuffizienz

Die neuen hochsensitiven Bestimmungen von Troponin T und Troponin I erlauben den Nachweis auch geringerer Myokardschädigungen als bisher. Dadurch ist die Bestimmung der kardialen Troponine nicht nur für den Nachweis eines akuten Koronarsyndroms bedeutend geworden, sondern jeder messbare Troponinwert ist auch bei nicht kardial Erkrankten prognostisch bedeutsam.

Die Bestimmung von Troponin gilt als Standard für die Diagnose eines NSTEMI. Dabei gilt als Kriterium die 99. Perzentile, unter der Voraussetzung eines Variationskoeffizienten von weniger als 10% bei diesem Wert. Um diese Kriterien zu erfüllen mussten sensitivere Troponin Tests (6. Generation) entwickelt werden. Durch die Steigerung der Sensitivität ging allerdings die Spezifität bezüglich der Frage eines akuten Koronarsyndroms verloren. Von 100 Patienten sind nun im Hinblick einer koronar bedingten kardialen Ischämie 30 falsch positiv. Das liegt daran, dass auch andere Erkrankungen des Herzens wie erhöhter Wandstress, linksventrikuläre Hypertrophie, Rhythmusstörungen, Myokarditis, Lungenembolie mit geringen Mengen von Troponin I und T Freisetzungen begleitet sind. Stellt sich nun die Frage, welche Bedeutung stabile und sich nicht dynamisch verändernde hochsensitive Troponin-Nachweise für Patienten haben, bei denen keine signifikante kardiale Ischämie vorliegt.

Serielle Messungen von Troponin T bei älteren Patienten

Die Mehrheit der Neudiagnosen einer Herzinsuffizienz wird bei älteren Erwachsenen gestellt. In dieser Population haben Vorhersagemodelle, die auf bekannten Risikofaktoren basieren nur eine eingeschränkte Aussagekraft bezüglich Patienten mit dem höchsten Risiko für Hospitalisation oder Tod.

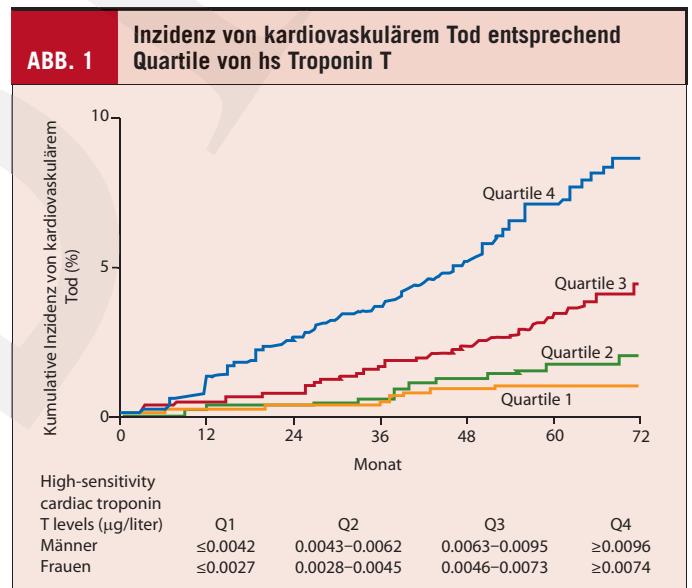
De Filippi et al. (1) untersuchten, ob mittels eines hochsensitiven Tests (in dieser Studie hsTnT, Roche Diagnostics) gemessenes kardiales Troponin T (cTnT) in der Mehrzahl der älteren Erwachsenen nachweisbar ist und ob serielle positive Messungen mit einem Risiko für Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisationen oder kardiovaskulärem Tod assoziiert sind. Die Studie umfasste eine Analyse bei 4.211 Erwachsenen über 65 Jahre ohne vorherige Herzinsuffizienz, bei denen im Rahmen der longitudinalen nationalen Kohortenstudie „Cardiovascular Health Study“ in den Jahren 1989 – 1990 cTnT mittels hochsensitivem Test und ergänzend bei 2.918 unter ihnen eine Messungswiederholung nach 2-3 Jahren erfolgt war. Bis Juni 2008 wurde das Neuauftreten von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod erfasst. Bei 2.794 Teilnehmern (66,2%) konnte cTnT (>3.00 ng/L) nachgewiesen werden. Während eines medianen Follow-up von 11,8 Jahren entwickelten 1.279 Patienten eine Herzinsuffizienz neu und 1.103 kardiovaskuläre Todesfälle wurden beobachtet. Dabei bestand ein höheres Risiko bei den Endpunkten in Assoziation mit höheren cTnT-Werten.

Unter den Teilnehmern mit den höchsten cTnT-Werten (>12.94 ng/L) bestand eine Inzidenzrate pro 100 Personen-Jahre von 6,4

(95% Konfidenzintervall [CI], 5,8-7,2; adjusted hazard ratio [aHR], 2,48) bezüglich Herzinsuffizienz und von 4,8 (95% CI, 4,3-5,4; aHR, 2,91) bezüglich kardiovaskulärem Tod im Vergleich zu Teilnehmern mit nicht messbarem cTnT (Inzidenzrate 1,6; 95% CI 1,4-1,8 und 1,1; 95% CI 0,9-1,2).

Bei Studienteilnehmern mit initial messbarem cTnT und einem Anstieg von mehr als 50% (n=393, 22%) bestand ein höheres Risiko bezüglich Herzinsuffizienz (aHR 1,61; 95% CI 1,32-1,97) und kardiovaskulärem Tod (aHR 1,65; 95% CI 1,35-2,03). Ein Abfall von mehr als 50% (n=247, 14%) war mit einem niedrigeren Risiko für Herzinsuffizienz (aHR 0,73; 95% CI 0,54-0,97) und kardiovaskulärem Tod (aHR 0,71; 95% CI 0,52-0,97) assoziiert im Vergleich mit Teilnehmern, die weniger als 50% Veränderungen zeigten.

Die Ergänzung des Baseline-cTnT zu den klinischen Risikofaktoren war nur mit einem moderaten Anstieg der Diskriminierung assoziiert. Die Assoziation von Troponin mit Herzinsuffizienz war darüber hinaus unabhängig von anderen Biomarkern wie zum Beispiel renale Funktion und EKG-Veränderungen im Sinne einer ventrikulären Hypertrophie.



Die Autoren schlussfolgern, dass in dieser Kohorte ohne initial bekannte Herzinsuffizienz, die Baseline-cTnT-Messung mittels eines hochsensitiven Tests signifikant mit der Inzidenz für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz oder eines kardiovaskulär bedingten Todes assoziiert ist.

Fazit: Im PEACE-Trial (2) zeigten Omland et al., dass mittels hoch sensitivem Assay gemessenes cTnT signifikant mit der Inzidenz für kardiovaskulären Tod und Herzinsuffizienz (aber nicht mit Myokardinfarkten) bei Patienten mit KHK assoziiert ist. In der Studie von de Filippi et al. (1) konnte nun bei nicht kardial Erkrankten gezeigt werden, dass cTnT prognostisch bedeutsam ist. Da es sich

um einen objektiven und nachvollziehbaren Parameter handelt, kann die hs-Troponinbestimmung unter anderem zur Prävention sowie zur Motivation älterer Patienten bezüglich Life-Style-Änderungen herangezogen werden. Der Autor nennt die Aussage für den individuellen Patienten gar als „wake up call“ für Änderungen des Lifestyles, insbesondere da diese Patienten auf objektive Messungen eher reagieren als auf sog. „weiche“ Aussagen. Zumal die Änderungen des cTnT über die Zeit zur weiteren Beurteilung der Lebensführung und der Prognose herangezogen werden können.

Ermittlung des Risikos einer induzierten Kardiotoxizität bei Gabe von Trastuzumab

Trastuzumab (Herceptin, Genentech/Roche), ein monoklonaler Antikörper gegen HER2 (human epidermal growth factor receptor 2), hat zu einer deutlichen Therapieverbesserung bei Patientinnen mit Brustkrebs und Überexpression von HER-2 geführt. Ohne Trastuzumab-Behandlung haben diese Patientinnen generell eine schlechte Prognose. Bei der Behandlung von Brustkrebs mit Trastuzumab tritt bei bis 34% der Patienten eine Trastuzumab-induzierte Kardiomyopathie (TIK) als Komplikation auf, die jedoch u.a. nicht Dosis-abhängig wie bei den Anthracyclinen ist. Bei den meisten Patientinnen ist dies reversibel: die LV-EF steigt nach Absetzen von Trastuzumab und mit – bisweilen auch ohne – Initiierung einer Herzinsuffizienz-Therapie. Diese Reversibilität ist jedoch nicht vorhersagbar und eine Identifikation der Risiko-Patientinnen und derer, die sich nicht erholen, ist notwendig.

Klinische und prognostische Implikationen

Der Nutzen von Troponin I (TnI) zur Identifikation der Risikopatienten wurde in diesem Zusammenhang von Cardinale et al. (3) untersucht. Dafür wurden 251 Frauen (mittleres Alter 50 + 10 Jahre), bei denen vor und nach jedem Trastuzumab-Zyklus TnI gemessen wurde, nach Februar 2002 bis März 2008 eingeschlossen. Vorangegangene Chemotherapien schlossen Regimes mit und ohne Anthracyclinen ein. Die LVEF wurde mittels Echokardiographie bei Baseline, alle 3 Monate unter der Therapie und alle 6 Monate danach bestimmt. Im Fall einer TIK wurde Trastuzumab abgesetzt und eine

Herzinsuffizienz-Behandlung mit Enalapril und Carvedilol begonnen. Die TIK wurde definiert als LVEF-Abfall über 10% und unter 50%. Die Heilung der TIK wurde definiert als Anstieg der EF auf über 50%. 49% der Patientinnen erhielten Trastuzumab als adjuvante Therapie und 51% bei metastasierender Erkrankung. Der Median der Therapiezeit betrug insgesamt 12 Monate und der Median des Follow up nach Trastuzumab-Beendigung betrug 14 Monate. 62 Patientinnen verstarben aufgrund onkologischer Ursachen und vier waren Lost-to-Follow-up.

Eine TIK wurde bei 42 Patientinnen (17%) diagnostiziert. Kardiotoxizität tauchte häufiger bei Patienten auf mit einer niedrigen LVEF Baseline, mit positivem TnI Baseline oder während der Trastuzumab-Behandlung und bei metastasierender Erkrankung. Die TIK-Inzidenz war höher bei Patienten, die zuvor mit hoch-dosierter Chemotherapie und die zuvor mit Taxanen und Anthracyclinen behandelt worden sind.

TnI wurde bei 36 Patientinnen (14%) mit einem Median von 0,31 ng/l gemessen. Bei sieben war es bereits Baseline vorhanden und bei den anderen 29 stieg es während der Therapie an. Eine Erhöhung von TnI wurde dabei häufig früh nach dem ersten Behandlungs-Zyklus beobachtet. In einer multivariaten Analyse war ein TnI-Anstieg der einzige unabhängige Prädiktor der TIK (Hazard ratio [HR] 22,9; 95% CI 11,6-45,5; $p < 0,001$) und des Ausbleibens der LVEF-Erholung (HR 2,88; 95% CI 1,78-4,65; $p < 0,001$). 25 (60%) der 42 TIK-erkrankten Patientinnen erholten sich wieder von dieser. Die sich nicht erholenden Patientinnen waren älter, (Erholung 50 + 8 Jahre, keine 56 + 11 Jahre; $p = 0,047$), entwickelten die TIK früher (Monate seit Trastuzumab-Beginn bis TIK: Erholung 10 + 7 Monate, keine Erholung 4 + 2 Monate; $p < 0,001$) und waren Baseline oder im Verlauf TnI-positiv.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Gastrouupdate 2011, Wiesbaden

Literatur:

1. De Filippi CR et al JAMA 2010;304:2492-502
2. Omland et al. N Engl J Med 2009;361(26):2538-47.
3. Cardinale et al J Clin Oncol 2010;28:3910-6