

AUS DEM LABOR

Bedeutsam in Diagnostik und Vorhersage

Kardiale Biomarker

Im strikten Sinn sind Biomarker biochemische Entitäten (z.B. Proteine oder DNS/RNS Sequenzen), die als Surrogatendpunkt geeignet sind. Sie sollten nicht-invasiv und gut verfügbar sein, einen klinischen Nutzen gezeigt haben und eine gezielte Therapie ermöglichen. So definierte Biomarker können harte klinische Endpunkte nicht ersetzen, sie können aber hilfreich bei der Abschätzung der Prognose und dem Behandlungsnutzen von Patienten sein.

Historisch gesehen hatten Biomarker und Enzyme die Aufgabe, retrospektiv die Diagnose eines Myokardinfarktes zu sichern. Mit den sensitiveren und spezifischeren Markern eines Myokardschadens, Troponin T und I, hat sich der Fokus zur Frühdiagnose des Myokardschadens und damit zur Abschätzung des individuellen Risikos sowie zur Auswahl der adäquaten Therapie bzw. des Therapiezeitpunkts verschoben. Mit dem B-Typ-Natriuretischen Peptid (BNP) ist ein Biomarker erhältlich, der in der Diagnostik bei akuter Dyspnoe sowie als prognostischer Parameter und möglicherweise im Rahmen der Therapiesteuerung bei Patienten mit Herzinsuffizienz einsetzbar ist.

Jedoch gehört zu allen Biomarkern ein klinischer Kontext. Im Folgenden sollen einige ausgewählte kardiale Biomarker diskutiert werden.

Kardiale Troponine

Nekrosemarker, insbesondere die kardialen Troponine TnT und TnI nehmen wegen ihrer hohen Sensitivität und Spezifität bei der Erfassung eines AMI seit längerer Zeit einen festen Platz in der Routinediagnostik ein und haben sich zum Standardverfahren im Management des akuten Koronarsyndroms entwickelt.



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

In der letzten Zeit ist eine neue Troponin-Testgeneration mit einer höheren Sensitivität eingeführt worden. Bei stabilen Koronarrisikern waren die Troponinwerte bislang unterhalb der Erfassungsgrenze der konventionellen Testverfahren. Mit den neuen hochsensitiven Troponin Tests können nun Troponinwerte bei bestimmten Patienten gemessen werden, die früher als negativ gegolten hätten.

In der PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition) Studie (2) wurde ein Troponin T-Test der 4. Generation, dessen Erfassungsgrenze bei 0.001 µg/l (konventionell: 0.01 µg/l) liegt, verwendet.

Nach Berichtigung für andere unabhängige prognostische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Rauchen, hsCRP und sogar NT-BNP wurde eine starke und gradierte, statistisch signifikante Zunahme der kumulativen Inzidenz von kardiovaskulärem Tod in Abhängigkeit des Troponin T Werts festgestellt.

Das Risiko einer tödlichen oder nicht-tödlichen Herzinsuffizienz nahm mit zunehmenden Troponin T Werten ebenfalls zu. Dagegen wurde keine signifikante Beziehung zwischen Troponin T und Herzinfarktinzidenz festgestellt. Die Troponinwerte waren bei Männern höher als bei Frauen (Median 0.0063 vs 0.0046 µg/l).

Troponinwerte wurden bis anhin mit einem akuten Koronarsyndrom infolge einer Plaqueruptur und einer Koronarthrombose und

TAB. 1	„Extra-kardiale“ Krankheiten, die mit erhöhten BNP/NTpro-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)	Leberzirrhose mit Aszites
D)	Nierenversagen
E)	Paraneoplastische Syndrome
F)	Subarachnoidale Blutung
G)	Inflammatorische Erkrankungen (akut oder chronisch)
H)	Kardiotoxische Medikamente
I)	Anaemie

TAB. 2	Cut-off Werte für BNP und NT-proBNP bei Patienten mit akuter Dyspnoe
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
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	

nach: (4)

zur präziseren Vorhersage eines Reinfarkts in Zusammenhang gebracht. In der PEACE Studie war nun aber Troponin T bei praktisch allen Patienten nachweisbar und zeigte eine starke prognostische Information, unabhängig von weiteren Biomarkern, wie NT-proBNP oder hsCRP. Die Beurteilung einer chronischen, leichten Myokardschädigung könnte ein neues Mittel zur Stratifizierung des Risikos von Patienten mit stabiler Koronaropathie, deren linksventrikuläre Funktion erhalten ist, darstellen.

BNP und NT-proBNP

Natriuretische Peptide (NP) werden von hämodynamisch gestresstem Myokardium infolge erhöhter atrialer oder ventrikulärer Ausdehnung oder Anstrengung ausgeschieden. Das NP-System wurde mittlerweile als eines der wichtigsten hormonalen Systeme zur Kontrolle der kardiovaskulären Homöostase und Funktion erkannt.

BNP und NT-proBNP haben einen unbestrittenen hohen Stellenwert im Umgang mit Patienten mit Dyspnoe im Notfall. Die Stärke von BNP und NT-proBNP liegt 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. Dazu kommt, dass „extra-kardiale“ Krankheiten das NP-System ebenfalls aktivieren (Tab. 1)

BNP/NT-proBNP wird auch zur Steuerung der Therapie bei Herzinsuffizienz herangezogen. Eine kürzlich dazu veröffentlichte Schweizer-Studie ergab allerdings, dass die BNP-gesteuerte gegenüber einer Symptom-gesteuerten Therapie das klinische Outcome nur bei Patienten unter 75 Jahren, jedoch bei Älteren nicht verbesserte (3).

BNP und NT-proBNP stellen quantitative Marker der Herzinsuffizienz dar, die das Ausmass einer systolischen und diastolischen linksventrikulären Dysfunktion wiedergeben. Die beiden Marker sind direkt mit der Schwere der Symptome einer Herzinsuffizienz und der Herzabnormalität verbunden.

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 durch eine Niereninsuffizienz stärker beeinflusst wird als BNP. Ältere Patienten leiden aber häufiger an einer Niereninsuffizienz. Andererseits zeigt NT-proBNP Vorteile durch die längere Halbwertszeit gegenüber BNP. BNP und NT pro-BNP weisen unterschiedliche Cut-off Werte auf und es gibt keine zuverlässige Umrechnung der einzelnen Werte. 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. 2).

Praeanalytische Einflüsse, Stabilität, medikamentöse Behandlung und Nierenfunktion sind wichtige Faktoren bei der BNP/NT-proBNP-Bestimmung. BNP sollte möglichst innerhalb von 4 Stunden nach der Blutentnahme gemessen oder die Probe eingefroren werden. NT-proBNP scheint während 3 Tagen bei Raumtemperatur stabil zu sein. Beide Parameter nehmen bei eingeschränkter Nierenfunktion zu, NT-proBNP allerdings wesentlich stärker, da es vorwiegend über die Niere ausgeschieden wird.

Für BNP (Triage®) und NT-proBNP (Roche Cardiac Reader®) stehen „Bedside-Tests“ zur Verfügung.

hs-CRP

High sensitivity CRP (hs-CRP) wurde in verschiedenen prospektiven Studien und auch in Metaanalysen als Risikomarker für kardiovaskuläre Krankheiten erkannt. CRP weist proatherogene Eigenschaften auf, wie Aktivierung des Komplementsystems, Induktion der PAI-1 Expression, Vermittlung der Aufnahme von LDL in Makrophagen, Verminderung der NO-Produktion u. a. m. Genetische Varianten, welche mit erhöhten CRP Konzentrationen im Plasma einhergehen, sind jedoch nicht mit dem Auftreten kardiovaskulärer Krankheiten assoziiert.

Diese Resultate deuten daraufhin, dass die Beziehung zwischen CRP und koronarer Herzkrankheit nicht kausal ist, sondern entweder auf eine umgekehrte Ursächlichkeit zurückzuführen ist (der Biomarker ist durch den Krankheitsprozess erhöht) oder auf „confounding“ mit anderen Faktoren, welche sowohl den Biomarker als auch die Krankheit beeinflussen. Die Leitlinien der ESC und der AHA

schlagen vor, hs-CRP zusätzlich zu den übrigen Risikofaktoren bei denjenigen Personen zu bestimmen, die ein intermediäres globales Risiko (10-Jahresrisiko 10–20%), um sie entweder der Niedrigrisikogruppe (bei normalem hs-CRP, CRP < 1 mg/l) oder der Hochrisikogruppe (bei erhöhtem hs-CRP, CRP > 3 mg/l) zuzuordnen.

Myeloperoxidase

Myeloperoxidase hat prognostische Aussagekraft bei Brustschmerzen und akutem Koronarsyndrom in mehreren Studien gezeigt (7–9). Die EPIC/Norfolk prospective population Studie ((10) ergab, dass MPO unabhängig das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankung oder Tod in scheinbar gesunden Probanden mittleren Alters vorhersagt. Systemische MPO ist bei Patienten mit etablierter, chronischer, systolischer Herzinsuffizienz erhöht und korreliert mit der diastolischen Dysfunktion unabhängig von Alter und BNP-Wert (11). Trotz dieser Resultate hat sich die Bestimmung der MPO in der Routine bislang nicht durchgesetzt, vermutlich dadurch, dass mit BNP/NT-proBNP ein aussagekräftiger Parameter bereits eingeführt ist.

Cystatin C

Cystatin C ist nicht nur ein Marker der glomerulären Filtration, sondern auch ein kardiovaskulärer Risikofaktor. Neuere Studien zeigen, dass eine chronische Nierenerkrankung einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt, besonders bei Patienten mit weiteren Risikofaktoren oder bereits bestehender koronarer Herzerkrankung (KHK). In einem großen Kollektiv konnte jetzt nachgewiesen werden, dass Cystatin C und nicht Kreatinin oder die MDRD-Formel das Risiko für eine Herzinsuffizienz und KHK widerspiegelt (12).

D-Dimere

Die Bestimmung der D-Dimere hat sich zum Ausschluss einer Thromboembolie als entscheidende Stufe im diagnostischen Algorithmus bewährt. Entscheidend ist dabei die Qualität (Sensitivität) des angewendeten Testsystems. In der Regel erlauben die Immunfluoreszenz- und Mikroplatten-ELISA-Methoden sowie die quantitativen Latex-Methoden durch ihre hohe Sensitivität eine sichere Aussage (13). Für die Optimierung der Effizienz der Algorithmen wurde die Vortestwahrscheinlichkeit für LE/TVT und der D-Dimere eingeschlossen. Dies ist besonders für das Praxislabor von Bedeutung, da die D-Dimer-Bestimmungsmethoden der Präsenzdiagnostik eine variable und oft tiefere Sensitivität bezüglich Ausschluss einer Thromboembolie aufweisen (13).

Neue kardiale Biomarker

Copeptin

Copeptin, das C-terminale Fragment des Provasopressins. Vasopressin (antidiuretisches Hormon, ADH), ist ein in der Hypophyse produziertes Neurohormon, welches die Osmolarität und die Homöostase des Blutes reguliert. Vasopressin selbst wird zu schnell abgebaut, um als Biomarker zu taugen. Copeptin-Werte sind insbesondere bei Patienten mit schweren Erkrankungen wie Sepsis, aber z.B. auch bei Herzinsuffizienz, erhöht. Copeptin ist eine valable Alternative zur Vasopressin-Bestimmung (14, 15).

Die Kombination von Copeptin und TroponinT erlaubt einen Herzinfarkt mit 98.8% Sensitivität und einem negativen prädiktiven Wert von 99.7% auszuschliessen (16). Diese Kombination ist besonders sinnvoll, wenn kein hs-Troponin-Test zur Verfügung steht.

Copeptin taugt auch zur Prognoseabschätzung. In einer schwedischen Studie wurde Copeptin bei älteren Patienten mit Herzinsuffizienz, die über 13 Jahre lang nachverfolgt wurden, bestimmt. Bei alleiniger Betrachtung des Copeptinwertes hatten Patienten mit hohen Werten (höchstes Quartil gegen niedrigstes Quartil) eine doppelt so hohe Sterblichkeit. Zog man sowohl den Copeptin- als auch den NT-proBNP-Wert heran und verglich jeweils Werte im oberen Quartil mit Werten im unteren Quartil, war die Gesamtsterblichkeit der Patienten mit erhöhten Werten um den Faktor 4.68 erhöht (17).

Midregionales Proadrenomedullin (MRproADM)

Die biologische Aktivität von Adrenomedullin (ADM) im kardiovaskulären System gleicht derjenigen von BNP. Es vermittelt Vasorelaxation, Natriurese und Diurese über die Produktion von NO. Der midregionale Teil von proADM (MRproADM) wird stöchiometrisch mit ADM ausgeschieden und kann daher als Surrogatmarker für ADM genutzt werden. ADM wird nach Myokardinfarkt aktiviert. MRproADM ist ein potenter Prädiktor eines ungünstigen Ausgangs, insbesondere wenn BNP erhöht ist. Es erlaubt eine Risikostratifizierung bei Patienten mit akuter Dyspnoe, sowie prognostische Aussagen bei Herzinsuffizienz (18–21).

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

✚ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Die neue hs-Troponin Testgeneration wird bei wesentlich mehr Patienten Resultate über der 99. Perzentile ergeben. Die Gründe können akute, subakute und chronische Herzerkrankungen sein, wie chronische Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie
- ◆ Cystatin C ist nicht nur ein Marker der glomerulären Filtration, sondern auch ein kardiovaskulärer Risikomarker
- ◆ Copeptin ist ein neuer Marker, der in Kombination mit Troponin einen Herzinfarkt mit 98.8% Sensitivität und einem negativen prädiktiven Wert von 99.7% auszuschliessen vermag. Copeptin kann anstelle von Vasopressin verwendet werden. Copeptin taugt auch zur Prognoseabschätzung bei Herzinsuffizienz
- ◆ hs-CRP kann bei Patienten mit intermediärem globalem kardiovaskulärem Risiko diagnostisch relevant sein. Eine Indikation zur kardiovaskulären Risikoabschätzung mit Hilfe von hs-CRP bei jeder Person besteht derzeit jedoch nicht
- ◆ BNP und NT-proBNP haben einen unbestrittenen hohen Stellenwert im Umgang mit Patienten mit Dyspnoe im Notfall. Die Stärke von BNP und NT-proBNP liegt vor allem im Ausschluss einer Herzinsuffizienz. Die BNP-gesteuerte Therapie verbessert das klinische Outcome gegenüber einer symptomgesteuerten Therapie nur bei unter 75-jährigen Patienten

Literatur

1. Thygesen K, et al *Circulation* 2007;116:2634-53
2. Omland T, et al. *N Engl J Med* 2009 ;361 :2538-47
3. Pfisterer et al. *JAMA* 2009;301:383-92
4. Müller C et al *Swiss Med Weekly* 2007;137:4-12
5. Cannon CP et al *N Engl J Med* 2004;350:1495-504
6. Ridker PM et al *N Engl J Med* 2008;359:2195-207
7. Brennan ML et al *N Engl J Med* 2003 ;349 :1595-1604
8. Cavusoglu E et al *Am J Cardiol* 2007 ;99 :1364-68
9. Baldus S et al *Circulation* 2003;108:1440-45
10. Meuwese MC *JACC* 2007
11. Tang WH et al *Am J Cardiol* 2009;103:1269-74
12. Sarnak MJ et al: *Ann Intern Med.* 2005; 142: 497-505
13. Tsakiris D. *Schweiz Med Forum* 2008;8:108–109
14. Morgenthaler, *Trends Endocrinol Metab.* 2008 Mar;19(2):43-9.
15. Khan, *Circulation.* 2007 Apr 24;115(16):2103-10)
16. Reichlin T et al *N Engl J Med* 2009;361:858-67
17. Alehagen U et al *JAMA* 2011;305:2088-95
18. Christ-Crain M et al *Crit Care* 2005;9:R816-24
19. Khan SQ et al *JACC* 2007 ;49 :1525-32
20. Potocki M et al *Crit. Care* 2009;13:R122
21. Bhandari SS et al *Metabolism* 2010;59:7-13