

AUS DEM LABOR

Kardiale Biomarker

Unverzichtbare diagnostische Parameter im Praxisalltag

Kardiale Biomarker wie die Troponine, die natriuretischen Peptide und D-Dimer sind in der Diagnose von akuten Koronarsyndromen, akuter und chronischer Herzinsuffizienz und thromboembolischer Ereignisse zu unverzichtbaren Entscheidungshilfen auch in der Praxis des niedergelassenen Arztes geworden.

Herz-Kreislauf-erkrankungen und deren Diagnose haben in der täglichen Routine einen hohen Stellenwert. Mit den kardialen Biomarkern TroponinT/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.

Akutes Koronarsyndrom – Kardiale Troponine, Copeptin, MRproADM

Die richtige Beurteilung von Patienten mit Herzinfarktverdacht ist eine der größten Herausforderungen in der Notfallmedizin. Mit der Entwicklung der spezifischen kardialen Troponine und vor allem mit der Einführung der hochsensitiven Troponin-Tests stehen Möglichkeiten zur Frühdiagnose eines Myokardschadens und zur Risikoschätzung zur Verfügung. Gemäss den Guidelines der European Society of Cardiology kann ein Herzinfarkt (NSTEMI) nur durch die Bestimmung des Troponinwerts (>99. Perzentile) nachgewiesen oder ausgeschlossen werden. In der Praxis des niedergelassenen Arztes kann die 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.



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

Troponine gelten als späte Marker (Tab. 1). Ihr Anstieg im Blut ist erst nach einigen Stunden nachweisbar. Reichlin et al (1) haben festgestellt, dass durch die Kombination von Copeptin und TroponinT 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 AMI und erübrigt ein verlängertes Monitoring und serielle Blutentnahmen.

Copeptin ist das C-terminale Fragment des Prohormons von Vasopressin (antidiuretisches Hormon, ADH). Es ist ein Peptid von 39 Aminosäuren, dessen Funktion unbekannt ist und welches stöchiometrisch mit dem antidiuretischen Hormon (ADH, Vasopressin) sezerniert wird. Nach neuesten Studien sind Copeptin-Werte

| TAB. 1 Grobe zeitliche Einteilung von kardialen Markern | |
|---|---------------------------------|
| Frühmarker | Spätmarker |
| GPBB | Troponine(T,I) |
| Myoglobin | CK / CK-MB |
| (FABP) | LDH (wird nicht mehr verwendet) |
| (IMA) | GOT(wird nicht mehr verwendet) |

insbesondere bei Patienten mit schweren Erkrankungen wie Sepsis, aber z. B. auch bei Herzinsuffizienz, erhöht.

Mit den neuen hochsensitiven Troponintests ist ein Anstieg bereits wesentlich früher messbar. Die Kombination eines hochsensitiven Troponintests mit Copeptin bringt keinen wesentlichen Nutzen (2, 3).

Die Einführung der hochsensitiven Troponintests hat neue Gesichtspunkte in der Diagnostik von Myokardschäden ergeben (Tab. 2). Bei stabilen Koronarikern 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. Es hat sich dabei gezeigt, dass Troponin T bei praktisch allen Patienten nachweisbar ist und eine starke prognostische Information ergibt, die, unabhängig von weiteren Biomarkern, wie NT-proBNP oder hsCRP ist (4).

Bei der Beurteilung einer chronischen, leichten Myokardschädigung kann hs Troponin ein neues Mittel zur Stratifizierung des Risikos von Patienten mit stabiler Koronarthropathie, deren linksventrikuläre Funktion erhalten ist, darstellen.

Der klinische Einsatz von sensitiven Troponin-Tests führt zu einer Verbesserung der Frühdiagnose des AMI. Dadurch sollten sowohl das Rule-out (vor allem) wie auch das Rule in des akuten Myokardinfarkts in kürzerer Zeit, idealerweise innerhalb von maximal 2h, zuverlässig erfolgen können. Gleichzeitig führen die neuen Tests dank der verbesserten Sensitivität häufiger zu einer Feststellung kardialer Nekrosen, welche nicht durch einen akuten Myokardinfarkt verursacht sind. Dementsprechend ist es wichtig, erhöhte Troponin-Werte immer im Zusammenhang mit allen klinischen Befunden, dem EKG sowie den übrigen Befunden zu beurteilen und die Differenzialdiagnosen eines erhöhten Troponin-Wertes zu kennen.

Ein neuer Marker für akute Koronarsyndrome ist der midregionale Teil des proAdrenomedullin ((MR)proADM). Adrenomedullin (ADM) ist ein Peptid von 52 Aminosäuren, welches Vasorelaxation, Natriuresis und Diuresis vermittelt. Der midregionale Teil des proADM wird stöchiometrisch mit ADM ausgeschieden; daher kann er 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 (5-8).

Im Gegensatz zu den Troponinen und den Enzymen, die Marker einer Nekrose sind, ist IMA (Ischemia Modified Albumin) der einzige Marker einer Ischämie. Die Bestimmung von IMA ist aber nicht kommerzialisiert und hat sich (vorderhand) nicht durchgesetzt.

Herzinsuffizienz – NT-pro-BNP

Die Diagnose der Herzinsuffizienz bereitet im Praxisalltag aufgrund der oft unspezifischen oder sogar fehlenden Symptomatik immer wieder Schwierigkeiten. Eine zuverlässige Früherkennung ist jedoch sehr wichtig, weil nur durch eine rechtzeitige indikations- und leitliniengerechte Therapie die Krankheitsprogression verzögert, die mit der Herzinsuffizienz assoziierte Mortalität reduziert und die Lebensqualität der Erkrankten verbessert werden können

Natriuretische Peptide (NP) 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

| TAB. 2 Ursachen für messbare Troponinwerte | | |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Myokardnekrose eindeutige | Myokardnekrose möglich | Myokardnekrose unklar |
| Herzinfarkt | | Nierenversagen |
| Herzchirurgie | Herzinsuffizienz | Chronische Hämodialyse |
| Koronarangioplastie | Ablehnung der Herztransplantation | Aortendissektion |
| Defibrillation | Herzkontusion | Lungenembolie |
| Katheterablation | Kritisch kranke Patienten | Verbrennungen |
| Reanimation | | Extreme körperliche Anstrengungen |

| TAB. 3 „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 Weitere | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Leberzirrhose mit Aszites ▶ Nierenversagen ▶ Paraneoplastische Syndrome ▶ Subarachnoidale Blutung ▶ Inflammatorische Erkrankungen (akut oder chronisch) ▶ Kardiotoxische Medikamente ▶ Anaemie |

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 (Tab. 3) Die natriuretischen Peptide können aber auch für die Erfassung von präklinischen Veränderungen am Herzen bei verschiedenen Zuständen hilfreich sein. Verschiedene Studien haben ihre Bedeutung in der Vorhersage der Gesamtmortalität in der Gesamtbevölkerung gezeigt. Die natriuretischen Peptide werden insbeson-

dere für die Risikostratifizierung bei hypertensiven Patienten in Betracht gezogen (9).

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 (10).

BNP und NT-proBNP stellen quantitative Marker der Herzinsuffizienz dar, die das Ausmass einer systolischen und diastolischen linksventrikulären Dysfunktion wiedergeben. NT-proBNP und auch BNP sind direkt mit der Schwere der Symptome einer Herzinsuffizienz und der Herzabnormalität verbunden (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 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-proBNP 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. 4). Die Möglichkeiten des Einsetzes von BNP/NT-proBNP in der Klinik sind in der Tab. 5 wiedergegeben.

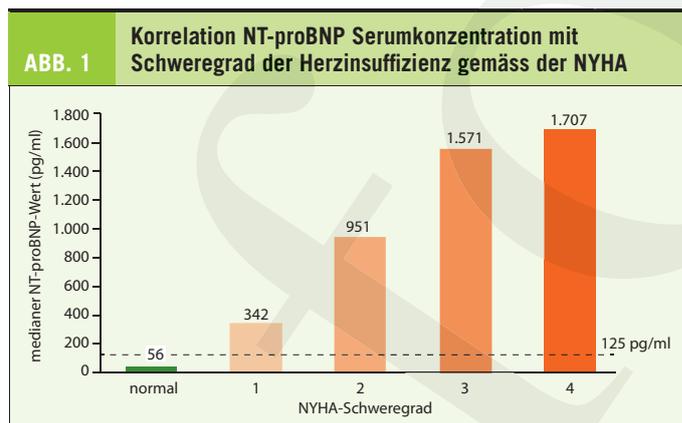
Praeanalytische Einflüsse

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 Plasmakonzentration von NT-proBNP schwankt nur geringfügig (keine Tagesrhythmik) und zeigt keine Interferenzen mit zahlreichen Medikamenten. Mittels NT-proBNP lassen sich auch milde Formen der HI gut differenzieren.

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

BNP und NT-proBNP eignen sich als objektive diagnostische Parameter zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz. Moderne Point-of-Care-Systeme erlauben eine schnelle Analyse von BNP und NT-proBNP/BNP auch in der niedergelassenen Praxis. 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.



TAB. 4 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-proBNP | |
| <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. 5 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

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 Thrombo-

TAB. 6

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

embolie als entscheidende Stufe im diagnostischen Algorithmus bewährt. Falls der D-Dimertest negativ ausfällt und eine niedrige Vor-testwahrscheinlichkeit 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. 6).

Entzündung als wesentliche Komponente der Atherosklerose – 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 allerdings nicht mit dem Auftreten kardiovaskulärer Krankheiten assoziiert. Diese Resultate deuten darauf hin, 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 Bestimmung von hs-CRP kann bei Probanden mit intermediärem kardiovaskulärem Risiko sinnvoll sein. Ein Screening mit hs-CRP wird nicht empfohlen. Hochrisikopatienten müssen in jedem Fall behandelt werden. Die Bestimmung von hs-CRP hat in diesem Fall keine Bedeutung.

Nierenfunktion: ein wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor – Cystatin C

In den neuen Guidelines für Dyslipidämie der ESC/EAS gilt eine eingeschränkte Nierenfunktion als sehr hohes Risiko. 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 Ri-

sikofaktor darstellt, besonders bei Patienten mit weiteren Risikofaktoren oder bereits bestehender koronarer Herzkrankung (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).

Klinischer Nutzen der Bestimmung kardialer Marker in der Arztpraxis – eine Schweizer Studie

Der klinische Nutzen der gleichzeitigen Bestimmung durch POCT (Point Of Care Testing) von Troponin T, NT-proBNP und D-Dimer (3 in 1) zur Diagnose akuter Koronarsyndrome, Herzinsuffizienz und thromboembolischer Ereignisse wurde kürzlich in einer prospektiven multizentrischen Studie untersucht (13). 369 Patienten mit Brustschmerzen oder Symptomen einer Dyspnoe oder Thromboembolie wurden zu POCT assistierter (n=218) oder konventioneller Diagnose (n=151) nach Baseline Konsultation und Arbeitsdiagnose clusterweise randomisiert in die Studie eingeschlossen. Nach einer follow up Visite wurde eine Bestätigungsdiagnose zum Vergleich der Richtigkeit mit der Arbeitsdiagnose erstellt. Die Patienten und Kontrollen waren gleich bezüglich Charakteristika, Symptomen und vorbestehender Diagnose, unterschieden sich aber in den Häufigkeiten der Arbeitsdiagnose. Die follow up Visite zeigte indessen keinen statistischen Intergruppenunterschied hinsichtlich der Frequenz der bestätigten Diagnosen. Die Arbeitsdiagnosen waren signifikant häufiger korrekt in der POCT Gruppe (75.5% vs 59.6%, p=0.002), wie auch die Arbeitsdiagnosen von ACS, HF und Thromboembolie (69.7% vs 45.2%, p=0.002). Alle drei Biomarkertests zeigten eine gute Sensitivität und Spezifität.

Die gleichzeitige Bestimmung von kardialen Troponinen, BNP/NT-proBNP und D-Dimer in der Hausarztpraxis ergibt einen substantiellen Nutzen in der Erstversorgung durch korrekte Diagnose bei signifikant mehr Patienten.

▶ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Literatur

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

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
- ◆ Die Bestimmung der natriuretischen Peptide erlaubt auch in der ambulanten Situation einen sicheren Ausschluss der Herzinsuffizienz
- ◆ Weil die gemessenen Serumkonzentrationen gut mit dem Schweregrad einer Herzinsuffizienz korrelieren, eignet sich der BNP/NT-proBNP-Wert 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

Literatur

1. Reichlin T et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858-67
2. Karakas M et al. Copeptin Does Not Add Diagnostic Information to High-Sensitivity Troponin T in Low- to Intermediate-Risk Patients with Acute Chest Pain: Results from the Rule Out Myocardial Infarction by Computed Tomography (ROMIC-AT) Study. *Clinical Chemistry* 2011;57:1137-1145
3. Meune C et al. Combination of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T assay in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104:4-10. Epub 2010 Dec 22.
4. Omland T et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;361:2538-47
5. Christ-Crain M et al *Crit Care* 2005;9:R816-24
6. Khan SQ et al *JACC* 2007 ;49 :1525-32
7. Potocki M et al *Crit. Care* 2009;13:R122
8. Bhandari SS et al *Metabolism* 2010;59:7-13
9. Bricca G, Lantelme P. Natriuretic peptides: Ready for prime-time in hypertension? *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:403-9
10. 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 Jan 28;301(4):383-92
11. Müller C et al The integration of BNP and NT-proBNP into clinical medicine. *Swiss Med Weekly* 2007;137:4-12
12. Januzzi JL et al., The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948-54
13. 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