

# Ersetzen Biomarker die klinische Beurteilung des Herzens?

## Les biomarqueurs remplacent-ils l'examen clinique du cœur?

Michael Lefkovits

### Quintessenz

- Werden die Biomarker ausserhalb des klinischen Kontexts eingesetzt, entstehen oft verwirrende Situationen mit Fehlbeurteilungen und inadäquaten diagnostischen und therapeutischen Interventionen.
- Beim akuten Thoraxschmerz ist nicht die Troponin- oder CK-MB-Bestimmung entscheidend, sondern die klinisch beurteilte Wahrscheinlichkeit (Vortestwahrscheinlichkeit), dass ein ischämisches Ereignis vorliegt. Bei Verdacht auf ein akutes koronares Syndrom muss eine notfallmässige stationäre Aufnahme erfolgen. Erst auf der Notfall- beziehungsweise Herzstation ist die Troponinbestimmung unerlässlich für das weitere Management.
- Die Troponinbestimmung in der Praxis ist sinnvoll bei atypischem oder unklarem Thoraxschmerz vor über sechs Stunden.
- Das BNP ist aktuell am besten geeignet zur Unterscheidung einer kardialen Ursache der Atemnot von einer anderen Genese der Dyspnoe.
- Bei Patienten mit chronischer Atemnot aufgrund einer pulmonalen Ursache ist eine BNP-Bestimmung sinnvoll, da häufig eine Herzinsuffizienz zusätzlich mitbesteht oder sogar führend ist.
- Kontrovers sind die Fragen nach BNP-gesteuerter Therapie einer Herzinsuffizienz. Patienten, welche keine erfolgreiche BNP-Absenkung erreichen, haben die schlechteste Prognose und bedürfen einer engmaschigen Kontrolle. Weitere therapeutische Optionen (Transplantation, kardiale Resynchronisation) müssen diskutiert werden.

### Quintessence

- *Si les biomarqueurs sont utilisés en dehors du contexte clinique, cela provoque souvent des situations confuses avec de mauvaises appréciations et des interventions diagnostiques et thérapeutiques inadéquates.*
- *En cas de douleur thoracique aiguë, ce ne sont ni le dosage de la troponine ni celui des CK-MB qui sont déterminants, mais c'est la probabilité clinique (prétest) qui dira s'il y a un accident ischémique. En cas de suspicion de syndrome coronarien aigu, une hospitalisation en urgence doit être demandée. Ce n'est qu'aux urgences ou dans le service de cardiologie que le dosage de la troponine est indispensable pour la suite de la prise en charge.*
- *Le dosage de la troponine en ambulatoire est indiqué en cas de douleur thoracique atypique ou d'étiologie indéterminée datant de plus de six heures.*
- *Le BNP est actuellement le mieux indiqué pour faire la distinction entre étiologie cardiaque ou non cardiaque d'une dyspnée.*
- *Le dosage du BNP est indiqué chez les patients souffrant de dyspnée chronique d'étiologie pulmonaire, car ils présentent souvent aussi et même surtout une insuffisance cardiaque.*
- *Les questions sur le traitement de l'insuffisance cardiaque basé sur le BNP sont controversées. Les patients chez lesquels le BNP ne baisse pas de manière efficace ont le pronostic le plus défavorable et doivent être suivis de très près. Les autres options thérapeutiques (transplantation, resynchronisation cardiaque) doivent être discutées.*

Traduction Dr G.-A. Berger



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 1075 oder im Internet unter [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 1076 ou sur internet sous [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

## Einführung

Das Spektrum von Behandlungsmöglichkeiten und Interventionen nimmt in der Kardiologie fortlaufend zu. Damit verbunden ist der Anspruch, die richtigen Patienten der besten Behandlungsstrategie zuzuführen. Historisch gesehen hatten Biomarker die Aufgabe retrospektiv die Diagnose eines Myokardinfarktes zu sichern. Mit den sensitiveren und spezifischeren Markern eines Myokardschadens (z.B. Troponin T und I) hat sich der Fokus zur Frühdiagnose des Myokardschadens und damit zur Risikostratifizierung und Auswahl der Therapie verschoben. Aufgrund des zeitlichen Verlaufes der Biomarker der Myokardnekrose ist deren Einsatz in der ambulanten Praxis deutlich eingeschränkt. Der klinische Kontext ist weitaus wichtiger, um den geeigneten Triageentscheid fällen zu können.

Ein einzelner definitiver Test zur Diagnose einer Herzinsuffizienz existiert nicht. Die Therapie der Herzinsuffizienz muss individuell titriert werden, wobei wir uns an Studien orientieren, welche einen Vorteil für die Studienpopulation gezeigt haben, jedoch ohne sicher zu wissen, ob wir beim individuellen Patienten die Prognose verbessern. Biomarker, welche sowohl die Diagnose sichern, die Therapie leiten und eine Aussage über die Prognose erlauben, würden analog der Blutdruck- oder Lipidmessung, klare Endpunkte setzen. Hält das B-Typ-Natriuretische Peptid (BNP) diese Vorgaben? Zu allen Biomarkern gehört ein klinischer Kontext. Werden Biomarker hingegen ausserhalb des definierten Kontexts bestimmt, entstehen im besten Fall Irrungen und Wirrungen, im schlimmsten Fall für den Patienten schädliche Interventionen und verpasste Diagnosen. Daher ist es für jeden Arzt, welcher Patienten mit Herzkrankheiten behandelt wichtig, die Einsatzmöglichkeiten dieser Biomarker zu kennen. Fast noch wichtiger ist es aber, deren Grenzen zu erfassen und zu wissen, wie diese Resultate in das Gesamtbild aus Anamnese und Klinik zu integrieren sind.

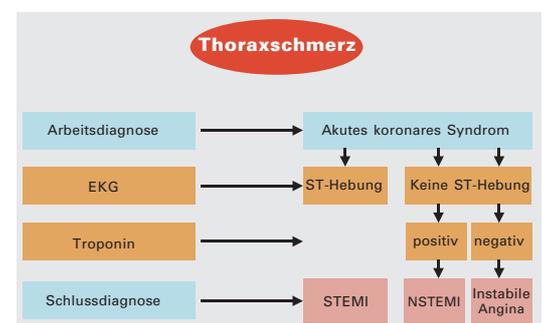
## Biomarker beim akuten Thoraxschmerz

Die geänderten Richtlinien [1], welche die Diagnose eines Myokardinfarktes sowie der instabilen Angina neu definieren, legen grossen Wert auf kardiale Biomarker, insbesondere das Troponin. Die Beurteilung des akuten Thoraxschmerzes in der Praxis zielt in erster Linie auf den Ausschluss eines ischämischen Ereignisses und anderer lebensbedrohlicher Zustände. Hierfür ist aber zuerst die Anamnese hilfreich. Mittels Anamnese und klinischer Untersuchung lässt sich die Vortestwahrscheinlichkeit jeglicher Biomarker deutlich steigern. So kann die Ana-

mnese alleine das Vorhandensein einer koronaren Herzkrankheit (KHK) zu 84% vorhersagen. Die typische Lokalisation, Qualität sowie der Schmerzverlauf geben zusätzliche anamnestic Hinweise auf einen möglichen ischämischen Ursprung. Ist neben dem Vorhandensein einer KHK auch der akute Thoraxschmerz ischämieverdächtig, so steigt die Vortestwahrscheinlichkeit einer instabilen Angina pectoris oder eines Myokardinfarktes auf weit über 90%. Kein nachfolgender Test vermag nach dieser Beurteilung die diagnostische Sicherheit und den damit verbundenen Triageentscheid zu beeinflussen. Diese Faktoren müssen unbedingt vor dem Einsatz von Biomarkern berücksichtigt werden.

## Definitionen

Unter dem Begriff akutes Koronarsyndrom (ACS) werden verschiedene Phasen der koronaren Herzerkrankung zusammengefasst. In der klinischen Praxis sind dies die instabile Angina pectoris (UA) und der akute Myokardinfarkt (Abb. 1 [6]). Die weitere Unterteilung erfolgt



**Abbildung 1.**

Bedeutung der Biomarker beim akuten koronaren Syndrom. Modifiziert gemäss den Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie [1]. Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) respektive ohne ST-Hebung (NSTEMI).

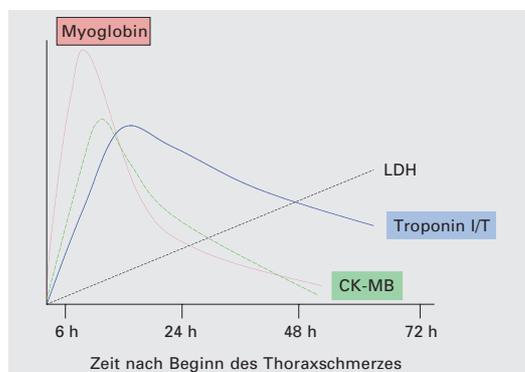
anhand des EKG in Gruppen mit ST-Hebung (STEMI) und ohne ST-Hebung. Liegt keine ST-Hebung vor, so ist, die primäre Frage, ob die Ischämie in der Lage ist, genügend Biomarker der Myokardnekrose (Troponin T und I) freizusetzen. Je nach dem erfolgt die Einteilung in instabile Angina pectoris, welche keinen Biomarkeranstieg verzeichnet und Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) mit dem typischen Ablauf des Troponin. Diese Einteilung hat prognostische und therapeutische Implikationen. Der STEMI profitiert von einer unmittelbaren invasiven Intervention (PCI). Der NSTEMI wird mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten behandelt und innert 24 Stunden einer PCI zugeführt. Bei der UA sollte ein Ischämienachweis (Stressechokardiographie, Szintigraphie) erfolgen.

## Troponin

Einer der wichtigsten Fortschritte im Management des akuten koronaren Syndroms der letzten Jahre ist die Feststellung, dass zirkulierende Marker der Myokardnekrose eine Schlüsselrolle bei der Identifikation von Risikopatienten spielen. Das Troponin (I und T) ist ein Regulationsprotein der Herzmuskelkontraktion. Troponin I und T sind hochspezifische und hochsensitive Marker eines Myokardschadens. Das Troponin ist der Standardbiomarker zur Diagnose eines Herzinfarktes und im Kontext eines akuten koronaren Syndroms ist es ein Prädiktor für Tod und Ischämie rezidiv. Die CK-MB ist limitiert durch ihr Vorkommen im Plasma von Gesunden sowie nach Skelettmuskeltrauma. Ebenso haben die Transaminasen und die LDH wegen deren grosser Verbreitung im extrakardialen Gewebe ihre Bedeutung in der Diagnostik des Myokardschadens verloren und sollten in diesem Kontext nicht mehr eingesetzt werden.

## Zeitpunkt der Troponinbestimmung

Patienten melden sich zu verschiedenen Zeiten nach Schmerzbeginn. Das Troponin kann 6–9 Stunden (Abb. 2) nach Schmerzbeginn nach-



**Abbildung 2.** Zeitlicher Verlauf der Biomarker beim Myokardinfarkt: Früher Anstieg des Myoglobins, zeitgleicher Anstieg von Troponin und CK. Anhaltende Troponinaktivität nach 48 Stunden.

**Tabelle 1. Troponinerhöhungen ausserhalb des Kontextes eines akuten koronaren Syndroms. Modifiziert nach [2].**

Nicht-ischämiebedingte Troponinerhöhung	
<b>Kardiale Zustände</b>	<b>Nichtkardiale Zustände</b>
Kardiale Amyloidose	Sepsis
Herzkontusion	Chemotherapie
Herzchirurgie	Pulmonalarterielle Hypertonie
Kardioversion	Lungenembolie
Defibrillatorschock	Nierenversagen
Dilatative Kardiomyopathie	Subarachnoidalblutung
Herzinsuffizienz	Hochleistungssport
Hypertrophe Kardiomyopathie	
Myokarditis	
Nach perkutaner koronarer Intervention	
Nach supraventrikulärer Tachykardie	

gewiesen werden. Meldet sich ein Patient in der Praxis früh wegen typischen ischämischen Thoraxschmerzen innerhalb dieses Zeitfensters, so ist die Troponinbestimmung nicht hilfreich für einen Triageentscheid. Dieser richtet sich in erster Linie nach der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Myokardinfarktes respektive eines ACS: Besteht ein vaskuläres Risiko (bekannte Angina pectoris, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, PAVK, Niereninsuffizienz, metabolisches Syndrom, Nikotinabusus etc.), ist die Symptomatik wegweisend (Schmerzqualität, Lokalisation, Verlauf und Begleitsymptome); bestehen EKG-Veränderungen (ST-Streckenhebungen/-senkungen, neuer Schenkelblock), sieht der Patient «krank» aus oder besteht eine Herzinsuffizienz? Die Integration dieser klinischen Befunde ist entscheidend für eine Hospitalisation und nicht ein Troponinresultat. Die Troponinbestimmung hat in der Praxis eine Bedeutung bei atypischen und unklaren Thoraxschmerzen mit einem Beginn vor mehr als 6–9 Stunden. Sowohl die klinische Präsentation wie auch die EKG-Befunde sind bei dieser Fragestellung oft wenig hilfreich. Die Troponinbestimmung ist in dieser Situation ein sicheres und komfortables Instrument zur Diagnosesicherung. Eine alleinige Troponinerhöhung ersetzt somit die Beurteilung einer komplexen klinischen Situation nicht. Das Troponin erlaubt hingegen im Rahmen eines akuten koronaren Syndroms therapeutische Entscheide zu fällen und Aussagen über die Prognose zu machen.

## Beachte sämtliche Ursachen des Myokardschadens

Es gibt allerdings auch kardiale und nichtkardiale Troponinerhöhungen [2] ausserhalb des Kontexts Myokardinfarkt und akutes koronares Syndrom (Tab. 1). Eine Herzinsuffizienz kann durch vermehrten subendothelialen Wandstress bei erhöhtem enddiastolischem Druck zu einer Troponinfreisetzung führen. Denselben Mechanismus zugrunde liegen Troponinfreisetzungen bei arterieller Hypertonie mit Hypertrophie, bei Tachykardie sowie bei Schockzuständen. Ebenso führen Belastungen des rechten Ventrikels (Lungenembolie) zu einer Troponinfreisetzung. Direkte Myokardschädigungen durch Toxine (Adriamycin, 5-FU) und endogene Mediatoren (Sepsis) führen ebenso zu einem Troponinanstieg wie mechanische Verletzungen bei einem Defibrillatorschock oder einer Kardioversion. Kardiotrope Viren führen zur Troponinfreisetzung, wobei nur eine Minderheit dieser Patienten eine Myokarditis mit Herzinsuffizienz entwickelt. Leichte Formen der Begleitmyokarditis im Rahmen eines grippalen Infektes sind häufiger als zuvor vermutet.

## Besondere Umstände

Das Troponin ist über Tage nachweisbar (Abb. 2). Ist der Zeitpunkt eines ischämischen Ereignisses von Bedeutung, kann die CK-MB-Bestimmung klären, ob das Ereignis innerhalb der letzten 48 Stunden auftrat.

## Multimarker-Ansatz

Bedside-Kits mit den drei Myokardnekrosemarkern Troponin I, CK-MB und Myoglobin auf einem Teststreifen sind kommerziell erhältlich. Die Kombination von Biomarkern mit unterschiedlichen Zeiten vom Schmerz zum positiven Befund sowie mit verschiedenen Sensitivitäten (Anteil Erkrankter, welche korrekt durch einen positiven Test erfasst werden) und Spezifitäten (Anteil Gesunder, welche korrekt durch einen negativen Test erfasst werden) ist ein interessanter Ansatz, da unter ambulanten Bedingungen in der Praxis serielle Biomarkerbestimmungen nicht sinnvoll und praktikabel sind. Myoglobin wird früh (1–4 Stunden) nach Ischämiebeginn freigesetzt und weist eine exzellente Sensitivität auf bei allerdings schlechter Spezifität. Die bisher publizierten Daten untersuchten den Multimarkertest im Hinblick auf eine Risikostratifizierung von Patienten einer «Thoraxschmerz»-Notfallstation («chestpain unit»). Rückschlüsse auf die Frühdiagnose eines Herzinfarktes respektive ACS in der ambulanten Praxis sind daraus nicht ohne weiteres möglich. Zur Verwirrung beitragen kann auch der Faktor, dass Myoglobin «stotternd», d.h. diskontinuierlich freigesetzt wird. Somit hilft auch der Multimarker-Ansatz nicht, in der Praxis eine Frühdiagnose zu stellen. Die klinische Präsentation und der fehlende Zeitverlust beim Triageentscheid bleiben die Hauptbestandteile im Management des Patienten mit Thoraxschmerz.

## Herzinsuffizienzmarker oder ersetzt das BNP die klinische Beurteilung?

In der Schweiz leiden 150 000 Patienten an einer Herzinsuffizienz, 25 000 Patienten werden jährlich deswegen hospitalisiert und 18 000 Patienten sterben an einer Herzinsuffizienz. Die Gesundheitskosten der Herzinsuffizienz belaufen sich auf 650 Mio. Schweizer Franken pro Jahr. Die Diagnose der Herzinsuffizienz ist klinisch schwierig. In den Hausarztpraxen dürften nur ca. 25–50% der Patienten mit einer Herzinsuffizienz als solche bekannt und behandelt sein. Genauso schwierig ist die ambulante Betreuung mit zum Teil unvorhersehbaren und plötzlichen Rehospitalisationen. Mit dem B-Typ-Natriuretisch-Peptid (BNP) ist ein Biomarker erhältlich, der vieles verspricht und auch einiges hält. Beim BNP handelt es sich um ein aktives Hormon, welches

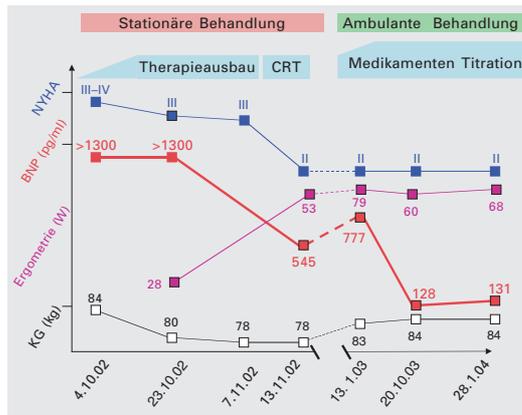
durch abnorme Füllungszustände der Ventrikel ausgeschüttet wird. BNP wird sowohl als aktives Hormon wie auch als inaktives N-terminales Fragment ausgeschüttet. Neben der Funktion als Marker hat das BNP auch eine biologische Wirkung, welche in einer Erhöhung des Urinvolumens, Vasodilatation, Inhibierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie Reduktion des Sympathikotonus besteht.

## Fallbeschreibung

Ein 72-jähriger Patient wird zur stationären Herzinsuffizienzrehabilitation bei dilatativer Kardiomyopathie zugewiesen. Vor acht, vier, drei und zwei Monaten sowie vor 21 und 10 Tagen erfolgten bereits Hospitalisationen wegen dekompensierter Herzinsuffizienz. Eindeutige, behebbare Dekompensationsursachen wie Compliance-mangel, iatrogene Volumen- respektive Salzüberladung, Tachyarrhythmien oder inadäquate Medikation sind nicht vorhanden. Bei Rehabilitationsbeginn besteht eine Dyspnoe NYHA III–IV, Blutdruckwerte zwischen 80 und 90 mm Hg systolisch. Das BNP beträgt 1300 pg/ml bei einer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 35 ml/h). Die linksventrikuläre Pumpfunktion liegt bei ca. 10%. Aufgrund klinischer Stauungszeichen wird eine kontinuierliche diuretische i.v.-Therapie eingeleitet, welche eine Besserung des Dyspnoe-status sowie eine entsprechende Gewichtsreduktion zur Folge hat. Der BNP-Wert bleibt unverändert bei 1300 pg/ml. Trotz maximaler medikamentöser Herzinsuffizienzmedikation bleibt der Patient symptomatisch mit einer Leistungsintoleranz (Arbeitsversuch bei 28 Watt abgebrochen) und Adynamie. Wegen ungenügenden Ansprechens auf die intensive medikamentöse Therapie erfolgt am 35. Tag die Implantation eines biventrikulären Schrittmachers kombiniert mit Defibrillator im Zentrumsspital. Unmittelbar nach Implantation verbessert sich die Herzinsuffizienz zu NYHA II und das BNP sinkt auf 545 pg/ml. Nach 43 Tagen kann der Patient die Klinik verlassen. Unter ambulanten Bedingungen erfolgt die Titration der Herzinsuffizienztherapie. 14 Monate nach Entlassung ist der Patient kompensiert, im Funktionsstatus NYHA II und weist ein stabil tiefes BNP um 130 pg/ml auf.

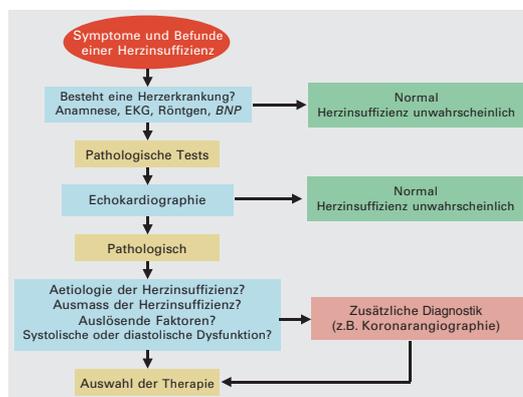
## BNP zur Diagnose der Herzinsuffizienz

Bei dem Fallbeispiel (Abb. 3 ) bedarf es keiner BNP-Bestimmung zur Diagnose einer Herzinsuffizienz. Gemäss einer Studie an über 1500 Notfallpatienten mit Dyspnoe [3] verbessert die BNP-Bestimmung die diagnostische Trefferquote um lediglich 10%, wenn sich die Ärzte aufgrund der Anamnese und Befunde ihrer Diagnose sicher sind. Besteht also eine paroxysmale nächtliche Dyspnoe, eine Kardiomegalie, ein dritter Herz-



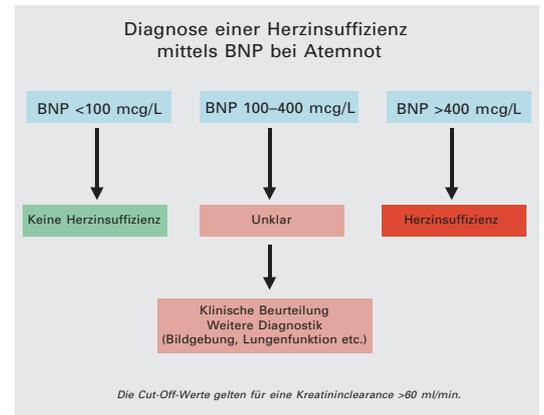
**Abbildung 3.** Fallbeispiel. BNP-Verlauf in Relation zu Funktionsklasse (NYHA), Gewicht (kg Körpergewicht) sowie Leistungstoleranz (Watt). Implantation eines biventrikulären Schrittmachers zur Resynchronisation (CRT) am 7.11.2002.

ton sowie periphere Ödeme, so darf auf die BNP-Bestimmung verzichtet werden. Die BNP-Bestimmung war besonders hilfreich bei denjenigen Patienten mit unsicheren klinischen Befunden und nicht konklusiver Anamnese. In dieser Gruppe mit lediglich mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit konnte die diagnostische Ausbeute mit dem BNP um 75% gesteigert werden. Die europäischen Richtlinien (Abb. 4) inte-



**Abbildung 4.** Integration der BNP-Messung in die Diagnostik der Herzinsuffizienz.

grieren die BNP-Bestimmung zur Diagnose einer Herzinsuffizienz, wobei die Diagnose je nach Vortestwahrscheinlichkeit auch ohne BNP getätigt werden kann. Eine Studie aus Basel [4] konnte mit BNP-Werten unter 100 pg/ml bei Patienten mit Atemnot eine Herzinsuffizienz ausschliessen (Abb. 5). BNP-Erhö- hungen im Bereich von 100–400 pg/ml können neben einer Herzinsuffizienz auch aufgrund von pulmonalen Zuständen wie Lungenembolie und Cor pulmonale vorliegen. Ebenso können Werte um 100–400 pg/ml durch eine extrakardiale Dyspnoeursache bei vorbestehender linksventrikulärer Dysfunktion bedingt sein. Werte über 400 pg/ml im Kontext



**Abbildung 5.** BNP-Grenzwerte zur Diagnose, respektive Ausschluss einer Herzinsuffizienz. Modifiziert gemäss BASEL-Studie [4].

einer Atemnot kommen einer Herzinsuffizienzdiagnose gleich. Der gute negative prädiktive Wert des BNP (Werte <100 pg/ml) ist wahrscheinlich der wertvollste Beitrag dieses Markers.

### BNP als Biomarker der Prognose einer Herzinsuffizienz

Im Fallbeispiel (Abb. 3) konnte nach erfolgreicher Herzinsuffizienztherapie das BNP vor Entlassung anhaltend gesenkt werden. Im Gegensatz zu den acht Hospitalisationen zuvor kam es nach erfolgreicher BNP-Senkung während über 14 Monaten zu keiner weiteren Rehospitalisation. Das BNP ist ein ausgezeichneter Marker für die Prognose der Herzinsuffizienz. Kann während einer Hospitalisation das BNP nicht gesenkt werden, so beträgt die Wahrscheinlichkeit einer Rehospitalisation respektive Tod innert eines Monats bis zu 31% und 93% nach sechs Monaten [5]! Umgekehrt sinkt das BNP bei den Patienten mit der geringsten Rehospitalisationsrate. Patienten, welche keinen BNP-Abfall durch eine adäquate Herzinsuffizienztherapie erreichen, befinden sich in einer Hochrisikogruppe und benötigen eine intensive Nachbetreuung (Medikamententitration, engmaschige klinische Visiten) sowie Schulung (Gewichtskontrolle, Medikamentencompliance).

### BNP als Instrument der Therapiesteuerung einer Herzinsuffizienz

Die wiederholten Hospitalisationen sind der entscheidende Kostenfaktor der Herzinsuffizienz. Daher wäre ein objektiver Parameter zur Therapiesteuerung analog dem Blutdruck- oder Lipidprofil sehr willkommen. Ob die bisherige Strategie einer symptomgesteuerten Herzinsuffizienztherapie der «massgeschneiderten» BNP-

gesteuerten Therapie unterlegen ist, bleibt derzeit offen. Aus kleineren Studien gibt es Anhaltspunkte, dass die BNP-gesteuerte Therapie eine Dekompensation im präsymptomatischen Zeitpunkt erfassen kann und dadurch einen positiven Einfluss auf Mortalität, Rehospitalisation und Dekompensation hat. Grössere Studien sind unterwegs (z.B. TIME-CHF). Patienten, die weder unter stationären noch ambulanten Bedingungen einen BNP-Abfall erzielen, brauchen eine engmaschige Betreuung und eine Antizipation von Dekompensationsursachen (Tab. 2 ). Andere Therapieoptionen, wie eine kardiale Resynchronisationstherapie (biventrikulärer Schrittmacher), Revaskularisation und Transplantation müssen vorrangig evaluiert werden.

**Tabelle 2. Ursachen einer Herzdekompensation.**

Ursachen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz	
Nichtkardiale Zustände	Kardiale Zustände
Non Compliance	Vorhofflimmern
– Salz- und Wasserzufuhr, Medikation	Bradykardie
Ungeeignete Begleitmedikation	Pulmonalarterielle Hypertonie
– NSAR, Kalziumantagonisten	Mitral- und Trikuspidalregurgitation
Alkoholabusus	Ischämie
Niereninsuffizienz	Progression der Grunderkrankung
Infekt	Hypertonie
Lungenembolie	
Schilddrüsenstörung	
– Amiodarone	
Anämie	

### Sinn und Unsinn der BNP Bestimmung

Neben der Diagnostik bei akuter Dyspnoe sowie Prognose und Therapiesteuerung der Herzinsuffizienz werden auch andere Einsatzmöglichkeiten, wie zum Beispiel das Screening auf Herzinsuffizienz mittels BNP diskutiert. Ist also die systematische Bestimmung des BNP in der Praxis zur Erfassung einer Herzinsuffizienz sinnvoll? Um diese Frage zu beantworten, benötigen wir Angaben zur Prävalenz der Herzinsuffizienz. Je höher die Prävalenz, desto effektiver wird das Screening. Bei 60jährigen Männern zum Beispiel beträgt die Prävalenz einer Herzinsuffizienz 3–4%. Unter Berücksichtigung der Sensitivität und Spezifität des BNP müssten somit 44 Männer gescreent werden, um eine Herzinsuffizienz zu diagnostizieren. Bei gleichaltrigen Frauen mit einer Prävalenz der Herzinsuffizienz von 0,45% wären es deren 278. Die BNP-Bestimmung sollte somit nur im Wissen der klinischen Vortestwahrscheinlichkeit erfolgen. Die Herzinsuffizienz ist eine klinische Diagnose, wobei das BNP einen Mosaikstein darstellt. Ein unreflektiertes Screening ist ökonomisch wohl nicht sinnvoll. Die BNP-Bestimmung kann ausserhalb des Kontexts der Dyspnoeabklärung nicht empfohlen werden.

### Ausblick

Der ideale Biomarker einer Myokardischämie muss diese unabhängig vom Vorliegen einer Myokardnekrose feststellen. Er darf nicht auf eine Ischämie anderer Organe ansprechen. Darüber hinaus muss er möglichst früh nach Ischämiebeginn nachweisbar sein und ca. 24 Stunden nach dem Ereignis wieder abfallen, um repetitive Ischämien nachweisen zu können. Ein derartiger Biomarker wäre in seiner Anwendung komplementär zum Troponin. Somit würde dieser Test zunächst die Verdachtsdiagnose einer Ischämie erhärten, nachfolgend könnte mittels Troponin die Nekrose nachgewiesen werden. Dieser Marker könnte auch behilflich sein, nicht-ischämische Ursachen einer Troponinerhöhung abzugrenzen. Da es keinen eigentlichen Goldstandard der Ischämie gibt, wird die Bestimmung der Spezifität dieses Markers problematisch. Mit dem ischämie-modifizierten Albumin (IMA) ist ein spezifischer Biomarker in Evaluation [6], welcher eine Koronarischämie vor dem Anstieg des Troponins registriert. Diesem Test liegt die Beobachtung zugrunde, wonach die Affinität von Albumin zu Kobalt während einer Ischämie reduziert ist. Innerhalb von Minuten nach Koronarischämie verändert sich die Albuminaffinität gegenüber Kobalt mit entsprechendem Nachweis abnormer IMA-Werte deutlich vor einem allfälligen Troponinanstieg. Warum ein ubiquitäres Protein wie das Albumin derart spezifisch während der Koronarischämie modifiziert wird, benötigt weitere Untersuchungen. Ob sich dieser Biomarker ausserhalb des biologischen Modells im Katheterlabor durchsetzt, hängt davon ab, ob eine Korrelation mit der Prognose und/oder therapeutischer Intervention besteht.

Entzündungsmarker wie das hochsensitive CRP («hs-CRP») korrelieren mit der Prognose eines ACS und können Hochrisikopopulationen identifizieren, welche trotz negativen Troponin von einer aggressiven Diagnostik und Therapie profitieren [7]. Die aktuellen Daten sind jedoch nicht konklusiv. Ob das «hs-CRP» letztlich einen Vorteil gegenüber herkömmlichen Risikofaktoren aufweist, bleibt derzeit kontrovers. Der Einsatz des «hs-CRP» in der Routine kann nicht empfohlen werden.

Die Myeloperoxidase [8] wird durch aktivierte Leukozyten freigesetzt und ist in vulnerablen Plaques angereichert. Sie qualifiziert daher als Marker der vulnerablen Plaque und kann Patienten mit erhöhtem Risiko eines ACS identifizieren, unabhängig vom Vorliegen einer Myokardnekrose. Denkbar ist auch eine therapeutische Implikation mittels Myeloperoxidasehemmung. Die Methode der Myeloperoxidasebestimmung ist aufwendig (ELISA) und wenig standardisiert. Eine verbreitete Anwendung ist deshalb noch nicht absehbar.

**Internet Links**

Richtlinien der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie zur Diagnose und Therapie der Herzinsuffizienz: [www.heartfailure.ch](http://www.heartfailure.ch).

Homepage der Europäischen Kardiologie-Gesellschaft mit den aktuellen Richtlinien zum akuten koronaren Syndrom: [www.escardio.org](http://www.escardio.org).

**Literatur**

- 1 Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – a consensus document of the joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;102:1193–209.
- 2 Ammann P, Pfisterer M, Fehr T, Rickli H. Raised cardiac troponins. Causes beyond acute coronary syndrome. *BMJ* 2004;328:1028–9.
- 3 McCullough PA, Nowak MR, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure. *Circulation* 2002;106:416–22.
- 4 Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350:647–54.
- 5 Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, Bouvier E, Solal AC. PredischARGE B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:635–41.
- 6 Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003;49:581–5.
- 7 Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387–97.
- 8 Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003;349:1595–604.

**Korrespondenz:**

Dr. med. Michael Lefkovits  
Facharzt FMH Innere Medizin  
und Kardiologie  
Chefarzt kardiale Rehabilitation  
Klinik  
CH-5017 Barmelweid  
[michael.lefkovits@barmelweid.ch](mailto:michael.lefkovits@barmelweid.ch)