

Nutzen, Fehler, Schwierigkeiten

Verwendung von Blutbiomarkern im klinischen Alltag

Prof. Dr. med. Nicolas Garin

Service de Médecine interne, Hôpital Riviera Chablais Vaud-Valais et Hôpitaux Universitaires de Genève



Nicolas Garin

Blutbiomarker werden zur Unterstützung bei der Diagnose häufig herangezogen. Die Bestimmung der Biomarker ist eine Untersuchung, die sich rasch veranlassen und unkompliziert wiederholen lässt, das numerische Ergebnis suggeriert Objektivität und Genauigkeit, was auf die meisten klinischen Symptome und Zeichen, nach denen im Rahmen der Abklärung eines Patienten gesucht wird, nicht zutrifft. Der Nutzen mancher Biomarker wurde in bestimmten Situationen eindeutig nachgewiesen, der Stellenwert anderer ist weniger gesichert. Das ist der Fall, wenn keine Wirkungsstudien vorliegen – das heisst Studien, in denen nachgewiesen wurde, dass die Verwendung eines Biomarkers zusätzlich zur klinischen Standardbeurteilung einen signifikanten klinischen Nutzen mit sich bringt – oder wenn Wirkungsstudien widersprüchliche Ergebnisse liefern.

Doch die Verwendung von Biomarkern birgt auch Risiken, die vor allem auf Fehlern in der Interpretation beruhen.

Der häufigste Fehler besteht darin, bei der Interpretation eines Biomarkerwerts den Kontext nicht zu berücksichtigen. Zwar sind die Sensitivität und die Spezifität (oder das Wahrscheinlichkeitsverhältnis, das aufgrund dieser Grössen berechnet wird) eines Diagnosetests im Prinzip konstant, gleichwohl können der positive Vorhersagewert (die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit positivem Testergebnis tatsächlich krank ist) und der negative Vorhersagewert (die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit negativem Testergebnis die Krankheit nicht hat) in Abhängigkeit von der Vortestwahrscheinlichkeit der Erkrankung stark schwanken. Zur Bewertung der Vortestwahrscheinlichkeit müssen die Prävalenz der Krankheit und die besonderen Patientenmerkmale berücksichtigt werden. Beträgt zum Beispiel die Prävalenz akuter Herzinsuffizienz bei Personen, die aufgrund von Dyspnoe die Notfallabteilung aufsuchen, rund 50%, wird sich die Vortestwahrscheinlichkeit von Herzinsuffizienz unterscheiden, je nachdem, ob es sich bei der betroffenen Person um eine sportliche junge Frau oder um einen älteren Mann handelt, der bereits einen Infarkt erlitten hat.

Darüber hinaus variieren die Sensitivität und Spezifität eines Diagnosetests je nach gewähltem Grenzwert. Eine häufige Strategie ist, einen niedrigen Grenzwert festzulegen, was dem Test eine hohe Sensitivität verleiht und den Ausschluss der Krankheit ermöglicht, allerdings mit geringer Spezifität, sowie einen hohen Grenzwert, wodurch sich mit hoher Wahrscheinlichkeit die Krankheit bestätigen lässt, aber auf Kosten einer geringen Sensitivität. Nicht eindeutige Werte werden als Grauzone bezeichnet. Die Messung des «N-terminal pro-brain natriuretic peptide» (NT-proBNP) bei akuter Dyspnoe ist ein Beispiel für die Verwendung mehrerer Grenzwerte eines Biomarkers.

Bei der Interpretation eines Biomarkerwerts muss immer auch der Kontext berücksichtigt werden.

In ihrem Artikel über die Verwendung der natriuretischen Peptide bei akuter Herzinsuffizienz in dieser Ausgabe des *Swiss Medical Forum* beschreiben Noverraz et al. [1] detailliert die Schwankungen der Vorhersagewerte in Abhängigkeit von der klinischen Situation, dem Alter der Betroffenen und dem gewählten Grenzwert. Bei Verdacht auf Herzinsuffizienz sind die natriuretischen Peptide besonders nützlich, um die Diagnose auszuschliessen: Wenn der Messwert unterhalb des Grenzwerts liegt, kann die Krankheit mit einem negativen Vorhersagewert von 94% oder mehr ausgeschlossen werden, sei es in der Arztpraxis oder auf der Notfallabteilung. Wie lässt sich dies erklären angesichts der stark unterschiedlichen Prävalenz (und Vortestwahrscheinlichkeit) der Krankheit in diesen beiden Situationen? Eben durch die Verwendung unterschiedlicher Grenzwerte: 125 ng/l für das NT-proBNP im ambulanten Bereich und 300 ng/l auf der Notfallabteilung. Die Spezifität der Messung der natriuretischen Peptide ist geringer, da ein hoher Wert unter anderem in Verbindung mit einer Störung der Nierenfunktion, einer erhöhten Druckbelastung der rechten Herzhöhlen und einer Vorhofdilatation stehen kann. Ein Wert über dem Grenzwert weist darum nur einen begrenzten Vorhersagewert auf, sodass weitere Unter-

suchungen (üblicherweise eine Echokardiographie) zur Bestätigung der Diagnose einer Herzinsuffizienz nötig sind.

Auch auf eine weitere Schwierigkeit sei verwiesen. Die medizinische Praxis beruht weitgehend auf kategorischen Entscheidungen: Eine Person hat eine Krankheit oder nicht, eine Behandlung ist indiziert oder nicht, die Krankenkasse übernimmt die Kosten dafür oder nicht. Die Einbeziehung des stufenlosen Konzepts der «Krankheitswahrscheinlichkeit» in diese binäre Logik, die uns das Ergebnis eines Tests vermittelt, läuft der Intuition zuwider. Beispielsweise neigen wir zu der Ansicht, dass ein Patient mit einem D-Dimer-Wert von 505 µg/l möglicherweise an einer Lungenembolie leidet, während diese Möglichkeit bei einem Wert von 495 µg/l ausgeschlossen scheint. Die Realität ist natürlich anders, denn die vorgeschlagenen Grenzwerte

entsprechen nicht den biologischen Gegebenheiten, sondern Kompromissen, die aufgrund von Daten aus einer mehr oder weniger grossen Patientenpopulation festgelegt wurden. Auch wenn eine Diagnose durch die Messung eines Biomarkers bestätigt wurde, muss ihre Richtigkeit mit Blick auf die anderen klinischen Faktoren und den Krankheitsverlauf ständig kritisch geprüft werden. Und das ist letztlich gut so, da dies im Einklang mit der Rolle der Ärztinnen und Ärzte steht.

Disclosure statement

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Noverraz V, Bardy D, Boulat O, Galland-Decker C. Bestimmung der natriuretischen Peptide bei akuter Dekompensation. *Swiss Med Forum.* 2020;20(15–16):259–261.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Nicolas Garin
Médecin chef du
Service de Médecine
Hôpital du Chablais-
Monthey
Route de Morgins 54
CH-1870 Aigle-Monthey
nicolas.garin[at]
hopitalrivierachablais.ch