

Kardiale Biomarker - med. Aussagekraft und Einschränkungen

Dr. med. Markus Hug
FMH Allgemeinmedizin, Delémont
Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
Kantonsspital St. Gallen

Herzinfarkt diagnose – Biomarker

WHO-Kriterien von 1979: Zum Nachweis eines Myokardinfarktes müssen zwei der drei Kriterien positiv sein

- EKG
- Klinik
- Labornachweis der Myokardschädigung

Aktuelle Richtlinien (NACB, IFCC, ESC, ACC, AHA)

- Troponin ist der Biomarker der 1. Wahl für die Diagnose
- cTnT oder cTnI >99. Perzentile, eindeutige Kinetik
- CK-MB-Marker 2. Wahl
- zusätzlich typische Klinik oder ischämietypisches EKG
- Ein Troponinspiegel, > 97.5 Perzentile aber < 99. Perzentile gilt als erhöht und soll als "Herzmuskelschaden" aufgefasst werden.

Analytische Impräzision

- Die ESC/ACC Guidelines empfehlen neben der 99. Perzentile als Grenzwert, dass dieser Wert mit einer **analytischen Impräzision (Variationskoeffizient (CV) von weniger als 10%** gemessen werden kann
- Grenzwert: $0.1\mu\text{g/l}$, $CV = 10\%$
d.h. Werte von 0.085 und $0.115\mu\text{g/l}$ (3 SD Differenz) können mit 95% Konfidenz unterschieden werden
- Herstellung von ultrasensitiven Troponinkits (analog hs-CRP)

Troponin ist Risikoindikator bei

- Niereninsuffizienz
- Intensivpatienten
- Sepsis
- Herzinsuffizienz
- Pulmonalembolie, chronisch-pulmonare Hypertonie
- zerebraler Insult (ischämische Blutung)
- Subarachnoidalblutung
- Aortenklappenstenose
- Hypertroph-obstruktiver Kardiomyopathie
- Verbrennungen
- Amyloidose

Mögliche Konsequenzen der Einführung der 99. Perzentilen

- Die konsequente Einführung der 99. Perzentile in der klinischen Praxis wird zu einer Zunahme der NON-STEMI führen (schätzungsweise 30%)
- Der Wechsel der Diagnose von „Instabiler Angina pectoris“ zu „AMI“ kann verschiedene Konsequenzen haben (psychologische, versicherungstechnische, Arbeitsplatz)
- Die 99. Perzentile als Grenzwert wurde nicht nur zur Vereinfachung getroffen. Daten bei Hochrisikopatienten mit AKS zeigen, dass jeder messbare Troponinwert ein erhöhtes Risiko anzeigt und dass die Prognose bei AKS mit der Höhe des Troponinwerts korreliert

Zusammenfassung

- Troponin ist ein entscheidendes Kriterium für NON-STEMI
- Troponin I (und CK-MB) Tests unterscheiden sich je nach Hersteller (15 verschiedene Hersteller), Troponin T nur ein Hersteller – ein Grenzwert
- Die Kriterien setzen voraus, dass die 99. Perzentile mit einer Impräzision unter 10% (CV) gemessen werden kann. Dies ist nicht immer erfüllt.
- Benützer sollten Kenntnisse über die Spezifizierung der Troponin-Tests haben
- High sensitivity Troponin Tests werden derzeit eingeführt
- Bei Hochrisikopatienten bedeutet jeder messbare Troponinwert ein erhöhtes Risiko

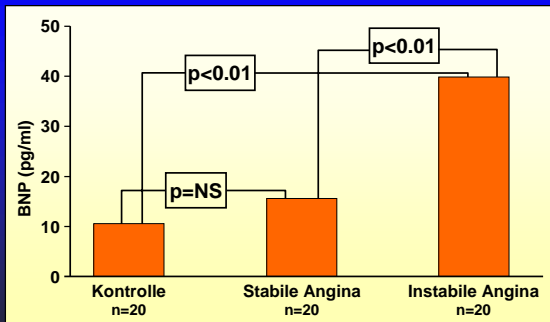
Biomarker für Herzinsuffizienz

- BNP
- NT-proBNP

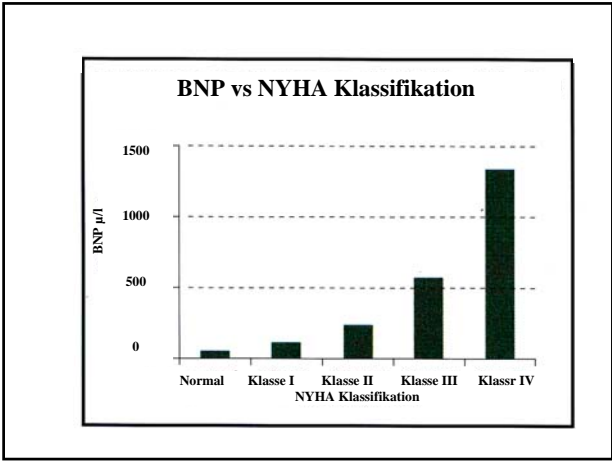
BNP vs NT-proBNP

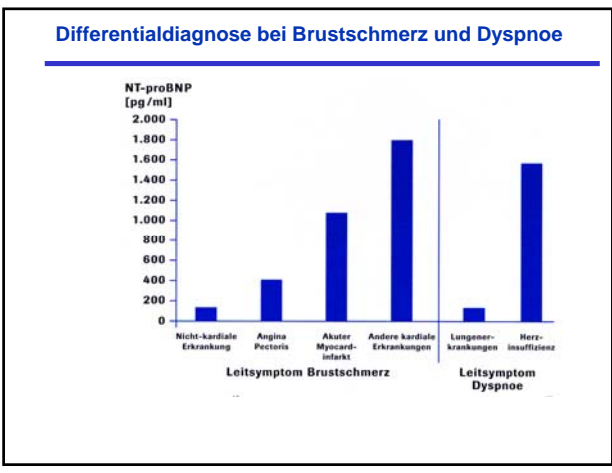
	BNP	NT-proBNP
Aminosäuren	32	76
Halbwertszeit (min)	22	60-120
Clearance		
Primärmechanismen	Neutrale	renal
Clearance-Rezeptor	Endopeptidase	renal
Hämodialyse	NPR-C	nein
	nein	
Point-of-care	ja	ja
Korrelation mit GFR	mässig	stark
Biol. Aktivität	ja	nein
Klein. Intervall (ng/l)	0-5000	0-35000
Cut-off	100	300
Herzinsuffizienz		

BNP in Patienten mit instabiler Angina, stabiler Angina, und Kontrollen



Stein et al, Am Heart J, 1998





Cutoff für BNP und NT-proBNP bei Patienten mit akuter Dyspnoe

BNP ($\mu\text{g/l}$)

- <100: keine Herzinsuffizienz
- >100 < 300: Graubereich: weitere klinische Abklärung
- >400: Herzinsuffizienz

Pro-NT-proBNP ($\mu\text{g/l}$)

- <300: keine Herzinsuffizienz
- <300-450: Graubereich : weitere klinische Abklärung
- >450: altersabhängig

Alter (Jahre)	Herzinsuffizienz, falls NT-proBNP
<50	>450
>50 <75	>900
>75	>1800

Laborwerte müssen stets im Zusammenhang mit der Klinik beurteilt werden

BNP-Erhöhungen ohne Herzinsuffizienz

- Dysfunktion des linken Ventrikels
- Fortgeschrittenes Alter
- Eingeschränkte Nierenfunktion
- Akutes Koronarsyndrom
- Lungenerkrankungen
- Lungenembolie
- Zustand hoher Belastung (zB Sepsis, Zirrhose, Hyperthyreose)
- Kammerflimmern

BNP oder NT-proBNP ?

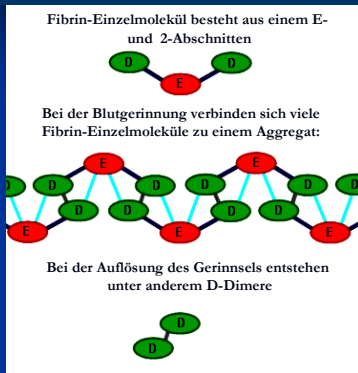
- BNP altersunabhängig (wenig beeinflusst durch Nierenfunktion)
- NT-proBNP altersabhängig, jedoch stabiler (Versand bei Raumtemperatur)
- Unterschiedliche Referenzwerte ! Bei Verlaufskontrolle stets gleichen Parameter verwenden

BNP/NT-proBNP

Hilfreich bei

- Diagnose/Differentialdiagnose (kardiale Gründe – nicht kardiale Gründe) bei persistierenden Brustschmerzen
 - Ausschluss einer therapiebedürftigen Herzinsuffizienz
- Früherkennung einer Funktionsstörung des linken Ventrikels bei Risikopatienten (Diabetes, Hypertonie)
- Erfassung des Schweregrades
- Beurteilung der Prognose
- Steuerung der Behandlung ?

Schema der Bildung der D-Dimere



D-Dimer

- Die Erhöhung der D-Dimere im Plasma ist eine Folge der Gerinnungsaktivierung im Plasma und der Auflösung des Koagulums.
- Werte innerhalb des Referenzintervalls ($< 500 \mu\text{g/l}$) dienen zum **Ausschluss** einer Lungenembolie, einer disseminierten intravasalen Coagulopathie (DIC) oder einer tiefen Venenthrombose

Andere Ursachen für eine Erhöhung der D-Dimere

- Maligne Erkrankungen
- Nach Wundheilung, im Gefolge einer chirurgischen Operation
- Schwere Leberzirrhose
- Leukämien
- Schwangerschaft

➡ D-Dimer ist ein sehr unspezifischer Parameter

D-Dimer: Interpretation

- Das folgende Verfahren wird vorgeschlagen:
Klinische Beurteilung zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer tiefen Venenthrombose oder einer Lungenembolie
- Bestimmung des D-Dimerwerts
Wenn die **Wahrscheinlichkeit** einer tiefen Venenthrombose oder einer Lungenembolie aufgrund der klinischen Untersuchung **niedrig** und der **D-Dimerwert normal** ist, ist die **Krankheit praktisch ausgeschlossen**
Bei einer mittleren oder hohen Wahrscheinlichkeit müssen andere Untersuchungen durchgeführt werden egal was für ein D-Dimerwert bestimmt wurde.

Konklusion: Bedeutung der kardialen Biomarker

- Bestätigung/Ausschluss eines AMI
 - Troponin T und I
- Diagnose/ Differentialdiagnose einer Herzinsuffizienz/ (Ausschluss einer Dysfunktion des linken Ventrikels)
 - BNP, NT-proBNP
- **Ausschluss** einer Lungenembolie, einer disseminierten intravasalen Koagulopathie oder einer tiefen Venenthrombose
 - D-Dimer
