

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Kardiale Biomarker bei Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz

// Use of Cardiac Biomarkers for
the Diagnosis of Myocardial
Infarction and Heart Failure.

Puelacher C, Hillinger P

Wagener M, Mueller C

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology 2015; 22*

(5-6), 124-128

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA
A Registered Branch of the ESC

Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Kardiale Biomarker bei Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz

C. Puelacher, P. Hillinger, M. Wagener, C. Mueller

Kurzfassung: Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz sind die häufigsten Herzerkrankungen und können beide eine diagnostische Herausforderung darstellen. Abhilfe im zunehmend komplexen klinischen Umfeld schaffen neue Biomarker-Moleküle, die unterschiedliche (patho-) physiologische Mechanismen abbilden. Dieser Review soll eine Übersicht über das schnell wachsende Feld der kardialen Biomarker geben, mit einem besonderen Fokus auf die beiden am häufigsten verwendeten (kardiales Troponin und B-Typ-natriuretisches Peptid). Zusätzlich sollen weitere Kandidaten vorgestellt

und neue Entwicklungen in diesem Bereich kompakt dargelegt werden.

Schlüsselwörter: Biomarker, Troponin, Copeptin, akuter Myokardinfarkt, B-Typ-natriuretisches Peptid, Adrenomedullin, Herzinsuffizienz, Galectin-3

Abstract: Use of Cardiac Biomarkers for the Diagnosis of Myocardial Infarction and Heart Failure. Acute myocardial infarctions and heart failure compose the most common cardi-

ac diseases and both present a diagnostic challenge. To aid clinicians in this task, an array of biomarkers, molecules representing different (patho-) physiologic mechanisms, have become available. This review aims to give an overview over this fast growing field, with an emphasis on the clinically most used (cardiac troponin and B-type natriuretic peptide), while also providing compact up-to-date information concerning new developments. **J Kardiol 2015; 22 (5-6): 124-8.**

Key words: biomarkers, troponin, copeptin, AMI, BNP, adrenomedullin, heart failure, Gal-3

ACS = Akutes Koronarsyndrom

ADM = Adrenomedullin

AMI = Akuter Myokardinfarkt

AVP = Argininvasopressin

BNP = B-Typ-natriuretisches Peptid

CK-MB = Kreatinkinase-MB

EKG = Elektrokardiogramm

Gal-3 = Galectin-3

HI = Herzinsuffizienz

hs-cTn(I/T) = hochsensitives kardiales Troponin I/T

NSTEMI = nicht-ST-Segment-Hebungsinfarkt

ST2 = Interleukin-1-Rezeptor-ähnliches Protein-1

STEMI = ST-Segment-Hebungsinfarkt

■ Einführung

Laut WHO sind kardiovaskuläre Erkrankungen die weltweit führende Todesursache [1], wobei neben dem Schlaganfall Herzerkrankungen, insbesondere der akute Myokardinfarkt (AMI) und die Herzinsuffizienz (HI), den größten Anteil davon ausmachen [2]. Die Zunahme der Prävalenz dieser Erkrankungen aufgrund der demographischen Veränderung untermauert zusätzlich, wie dringend verlässliche und schnelle Diagnostikmethoden benötigt werden. Biomarker haben sich in den vergangenen Jahren als enorm hilfreiche diagnostische Bausteine etabliert. Biomarker sind quantitative, dynamische und häufig leicht messbare Marker eines pathophysiologischen Signals mit dem Potenzial, Krankheiten besser zu erkennen und zu charakterisieren. Je enger das pathophysiologische Signal mit der zu erkennenden Krankheit assoziiert ist, umso größer die diagnostische Bedeutung des entsprechenden Biomarkers. Biomarker ergänzen die Anamnese und die klinische Untersuchung und können in klinische Algorithmen eingebettet werden. Dieser narrative Review ver-

sucht, einen Überblick über die wichtigsten kardialen Biomarker zu geben.

■ Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Über 10 % aller Konsultationen auf der Notfallstation finden wegen Thoraxschmerzen oder anderen ACS-verdächtigen Symptomen statt [3]. Da die Effektivität der Behandlung eines Herzinfarktes stark vom Zeitpunkt ihres Beginns abhängt, kommt der schnellen und sicheren Erkennung große Bedeutung zu. Da die Mehrheit der Patienten mit akuten Thoraxschmerzen keinen Herzinfarkt hat, ist der sichere Ausschluss dieser lebensbedrohlichen Erkrankung ebenfalls essenziell, um die Aufenthaltszeit der Patienten nicht unnötig zu verlängern und die Ressourcen der häufig überlaufenen Notaufnahmen zu schonen.

Dementsprechend kommt der initialen Evaluation des Patienten große Bedeutung zu. Neben der körperlichen Untersuchung und Anamnese stellt das Elektrokardiogramm (EKG) einen unverzichtbaren Baustein dar, sodass es als „Vitalparameter“ bezeichnet wird und stets innerhalb der ersten 10 Minuten durchgeführt werden soll [4, 5]. Leider ist die Sensitivität des EKGs nicht ausreichend, sodass zur Diagnosestellung aktuell eine Trias aus EKG, klinischer Evaluation und einem kardialen Biomarker, vorzugsweise kardialem Troponin (cTn) T oder I, gefordert wird. Mithilfe dieser kann eingeschätzt werden, ob ein ACS vorliegt und auch eine wichtige Unterscheidung in die verschiedenen Entitäten STEMI,

Eingelangt am 28. Juli 2014, angenommen am 18. August 2014; Pre-Publishing Online am 4. Dezember 2014

Aus der Abteilung für Kardiologie & Cardiovascular Research Institute Basel, Universitätsspital Basel, Schweiz

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Christian Müller, Abteilung für Kardiologie, Universitätsspital Basel, Petersgraben 4, CH-4031 Basel, Schweiz; E-Mail: christian.mueller@usb.ch

NSTEMI und instabile Angina (UA) vorgenommen werden. Einem ST-Segment-Hebungsinfarkt (STEMI) liegt meist ein vollständiger Verschluss eines epikardialen Gefäßes, einem Nicht-ST-Segment-Hebungsinfarkt (NSTEMI) manchmal ein Verschluss, häufiger aber eine hochgradige thrombotische Stenose, welche in die distale Strombahn embolisiert hat, und der UA meist eine hochgradige Stenose, allerdings ohne distale Embolisation und Herzmuskeluntergang, zugrunde. Dabei werden STEMI und NSTEMI zusammen als akuter Myokardinfarkt (AMI) bezeichnet. Diese Unterscheidungen haben wichtige Konsequenzen für das klinische Management, da UA eine weniger gefährliche Erkrankung darstellt, welche mit niedrigerer Mortalität einhergeht und weniger von früher und aggressiver Therapie zu profitieren scheint [6].

Kardiales Troponin T und I

CTn stellt zusammen mit Symptomen und EKG-Veränderungen eine essenzielle Komponente der modernen Definition des ACS dar [7]. Die beiden Formen des cTn T und I sind herzmuskelspezifische Proteine, welche eine wichtige Rolle in der Kontraktion des Herzens spielen. Ihre Aufgabe ist die Übersetzung des exzitatorischen Kalziumsignals in Kontraktion der Aktin- und Myosinfilamente. Ihre Nutzung als Biomarker verdanken die cTn der Tatsache, dass sie herzspezifisch sind und ihre Messung daher eine hohe Spezifität für Herzmuskelschädigungen aufweist [7, 8]. So wird cTn während des AMI ausgeschüttet, nicht jedoch bei häufigen nicht-kardialen Differenzialdiagnosen, wie z. B. Pleuritis, muskuloskeletale Schmerzen, Reflux oder Pneumonie. Andererseits muss bei ihrer Verwendung bedacht werden, dass sie zwar herzspezifisch, nicht aber infarktspezifisch sind. So liegen auch bei anderen Erkrankungen, welche mit kardialen Schädigungen einhergehen können, wie z. B. Herzinsuffizienz, Lungenembolie oder Aortendissektion, erhöhte cTn-Spiegel vor [4]. Ein Problem stellt auch die niedrige Sensitivität konventioneller cTn-Tests zum Zeitpunkt der Aufnahme dar, da erst eine gewisse Menge von Kardiomyozyten geschädigt werden muss, um messbare cTn-Level im peripheren Blut zu produzieren. Daher ergibt sich oft die Notwendigkeit von wiederholten Messungen innerhalb von 6–12 Stunden, um mit Sicherheit einen AMI ausschließen zu können.

Diese Limitation konnte durch Verbesserungen der Analysemethoden teilweise ausgeräumt werden. Neue „hochsensitive“ cTn- (hs-cTn-) Tests erlauben die präzise Messung von sehr niedrigen cTn-Spiegeln, sodass mit ihrer Hilfe zirkulierendes cTn auch bei 50–90 % aller gesunden Patienten quantifiziert werden kann [9]. Diese technische Neuerung erlaubte die Bestimmung von cTn-Spiegeln aus „Normal“-Kollektiven und nachfolgend die Formulierung einer 99. Perzentile. Die Verwendung eines solchen „Cut-offs“ wurde bereits 2000 in der ersten universalen Definition des AMI empfohlen und konnte in den vergangenen Jahren umgesetzt werden [7, 10]. Diese Entwicklung vereinfacht auch die Unterscheidung von AMI und UA, da letztere mit keinen oder minimalen Troponinveränderungen (welche nicht über die 99. Perzentile hinausgehen) einhergeht. Die „Kehrseite“ der erhöhten Sensitivität aktueller Bestimmungsmethoden ist die Erkennung von Patienten mit leichten Erhöhungen von cTn aus anderen Gründen als des AMI. So können einerseits chronische Erkrankungen, z. B. Herzinsuffizienz, Klappenerkrankungen oder koronare

Herzkrankheit, andererseits akute kardiale oder nicht-kardiale Erkrankungen mit kardialer Beteiligung wie Myokarditis, schwerer Sepsis oder Arrhythmien mit Herzmuskelzellschädigung und daher cTn-Erhöhungen einhergehen [4, 11, 12], weswegen bei der Interpretation der cTn-Erhöhung dem absoluten Wert große Bedeutung zukommt: je höher der cTn-Wert, desto höher die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines AMI. Des Weiteren ist zu bedenken, dass die 99. Perzentile testspezifisch ist und derzeit eine Vielzahl von untereinander nicht gut harmonisierten Tests existiert. Zuletzt soll ein möglicher Stolperstein erwähnt werden, da aktuell von Experten die Umstellung von µg/l auf ng/l propagiert wird, um künftig Dezimalfehler zu vermeiden, dies aber in der Umstellungsphase zu Interpretationsfehlern führen kann.

Insgesamt sind Strategien, welche hs-cTn verwenden, die praktikabelste und kosteneffizienteste Methode zur Diagnostik des ACS [13]. Ihr Potenzial scheint allerdings aktuell noch gar nicht völlig ausgeschöpft. So wurde in den aktuellen ESC-Empfehlungen von 2011 ein hs-cTn-Algorithmus vorgestellt, welcher den Ausschluss des AMI nach bereits 3 Stunden ermöglicht oder sogar früher, wenn das Schmerzmaximum sicher über 6 Stunden zurückliegt [14]. In den vergangenen Jahren wurden innovative Strategien in großen methodologisch hochwertigen Diagnostik-Studien evaluiert, welche einen noch schnelleren AMI-Ausschluss zum Ziel haben: Zum einen wurde ein beschleunigtes 2-h-Protokoll entwickelt, welches auf einen klinischen Risiko-Score (TIMI) zusammen mit EKG und hs-cTn beruht, und mit Messungen bei Präsentation und nach 2 Stunden bei ca. 40 % der Patienten einen sicheren Ausschluss des AMI ermöglicht [15]. Unsere Forschungsgruppe entwickelte und evaluierte darüber hinaus einen 1-h-Algorithmus, welcher auf hs-cTn-Werten zu Stunde 0 und 1 und deren absolute Veränderung basiert und so einen Ausschluss mit hoher Sensitivität und negativ-prädiktivem Wert (NPV) ermöglicht [16]. Dieser Ansatz wurde auch in einer großen internationalen Studie (TRAPID-AMI) untersucht, deren Ergebnisse in Kürze publiziert werden. Eine weitere Strategie beinhaltet die Verwendung von „Point-of-Care“-Testkits [17]. Diese erlauben es, die Zeit zwischen Blutentnahme und Verfügbarkeit des Testergebnisses von ca. 1 h auf ca. 15 min zu reduzieren. Leider können die „Point-of-Care“-Testkits aber nicht mit der Sensitivität und der Präzision moderner Labor Großgeräte mithalten, sodass die Umsetzung der kürzlich erarbeiteten 1-h- und 2-h-Algorithmen mit den aktuellen „Point-of-Care“-Testkits nicht möglich ist und daher paradoxer Weise der „rule-in“ und der „rule-out“ mit den „Point-of-Care“-Testkits aktuell sogar länger dauert als mit den modernen Labor Großgeräten.

Da cTn mittlerweile einen essenziellen Teil der Diagnose AMI darstellt, ist es für andere Biomarker schwierig, weiteren Nutzen für die Diagnostik beizusteuern. Die „Schwäche“ von cTn liegt darin, dass gemäß aktueller pathophysiologischer Konzepte Herzmuskelzellen erst absterben müssen, bevor dieser Biomarker im peripheren Blut messbar ist. Daher könnten zusätzliche Biomarker bei Patienten, die sich sehr früh nach Beginn des Thoraxschmerzes präsentieren, noch relevante Zusatzinformationen erbringen. Hier haben sich 2 Biomarker hervorgetan: Copeptin und Herztropomyosin (h-FABP).

Copeptin

Arginin-Vasopressin (AVP) spielt eine wichtige Rolle im Flüssigkeitshaushalt und reguliert auch den Gefäßtonus [18, 19]. Es wird aus der Neurohypophyse in Form eines Prä-Hormons ausgeschüttet, welches in AVP und Copeptin, den inaktiven c-terminalen Teil des Vorgängermoleküls, daher auch CT-proAVP genannt, gespalten wird. Im Unterschied zu AVP hat Copeptin eine längere Halbwertszeit und da es in gleichen Mengen produziert wird, lassen neue Tests, welche dieses Spaltprodukt quantifizieren, Rückschlüsse auf die Ausschüttung des aktiven AVPs zu. Die Aktivierung des AVP-Systems scheint Teil der körpereigenen Reaktion auf krankheitsbedingtem endogenen Stress, konkreter vielleicht sogar endovaskulären Stress, wie z. B. bei schwerer Sepsis, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und AMI, zu sein [20]. Da dieses körpereigene Signal zeitlich vor dem Zelluntergang der Herzmuskelzellen beginnt, erhöht die Copeptin-Messung die diagnostische Genauigkeit von cTn-basierter AMI-Evaluation vor allem in früh-präsentierenden Patienten. Die diagnostische Wertigkeit einer Zwei-Marker-Strategie (negativer Copeptin- und hs-cTn-Wert) für den frühen AMI-Ausschluss bei Präsentation wurde mittlerweile in mehreren großen Diagnostikstudien untermauert und in einer Meta-Analyse mit > 8000 Patienten zusammengefasst [21]. Dabei zeigten sich ein deutlicher Sensitivitätsgewinn und eine Erhöhung des negativ-prädiktiven Wertes. Zusätzlich ist dieser Ansatz nun auch in einer internationalen randomisiert-kontrollierten Multicenter-Studie mit guten Ergebnissen belegt worden [22]. In Kombination mit einem konventionellen cTn-Test bringt Copeptin einen bedeutsamen Zugewinn und sollte in diesem Setting routinemäßig eingesetzt werden. Der Zugewinn für Institutionen, welche mit hs-cTn arbeiten, ist deutlich kleiner und noch Gegenstand laufender Analysen.

Herztyp-Fettsäurebindungsprotein (h-FABP)

Ähnlich verhält es sich mit der Datenlage zum herzmuskelspezifischen h-FABP, einem zytoplasmatischen Transportprotein, welches die Übertragung von langkettigen Fettsäuren hin zu den Mitochondrien ermöglicht. Aufgrund seiner Funktion ist es nicht strukturell gebunden wie cTn und taucht bei Zellschädigungen schneller im peripheren Blut auf [23]. Daher wurde ein diagnostischer Benefit durch die zusätzliche Verwendung von h-FABP erwartet. Mit Einführung der hs-cTn-Tests scheint dieser nun jedoch nicht mehr signifikant zu sein [24, 25]. Ob dies an einer im Vergleich zu cTn geringeren Organspezifität des Markers h-FABP, an analytischen „Kinderkrankheiten“ der h-FABP-Assays oder anderen Gründen liegt, ist aktuell unklar. Die wichtige Subgruppe von sehr früh nach Symptombeginn eintreffenden Patienten wird aktuell weiter untersucht.

Kreatinkinase-MB (CK-MB)

Die aktuelle AMI-Definition listet CK-MB zwar als diagnostische Alternative, aber nur, wenn cTn nicht verfügbar ist. Durch die niedrigere Organspezifität ist CK-MB analytisch deutlich unterlegen, es bleibt aber als universell verfügbarer und enorm kostengünstiger Marker beim frühen Re-Infarkt sehr hilfreich, da es im Gegensatz zu cTn bereits nach 48 h aus dem Plasma verschwunden ist (cTn je nach Infarktgröße oft erst nach 10 Tagen) [26]. Es sollte allerdings bemerkt werden, dass der Re-Infarkt auch über cTn-Anstieg um > 20 % definiert ist [7].

■ Herzinsuffizienz (HI)

In den USA leiden aktuell 5,1 Millionen Menschen oder 1,6 % der Bevölkerung an HI [27]. HI kann sich durch verschiedene Symptome bemerkbar machen, von denen Dyspnoe, Müdigkeit, Belastungsintoleranz und Flüssigkeitseinlagerung die Wichtigsten darstellen. Da diese bei Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt und auch durch andere Krankheiten verursacht sein können, ist bei vielen Patienten allein über klinische Untersuchung und ausführliche Anamnese keine sichere Diagnose möglich. Hilfe bieten Biomarker, sowie eine Palette von apparativen Diagnostikmöglichkeiten, von Echokardiographie bis hin zur invasiven Diagnostik mit Hilfe des Rechterzkatheters. All die apparativen Verfahren sind jedoch sowohl personal- als auch zeitaufwendig, sodass Biomarkern vor allem im Notfallsetting eine essenzielle Rolle zukommt. So konnten sich die natriuretischen Peptide in den vergangenen 10 Jahren in der Diagnostik der HI ähnlich fest etablieren wie das cTn in der ACS-Diagnostik. Da die Erhöhung der natriuretischen Peptide in der Pathophysiologie der HI eine absolut zentrale Rolle spielt, könnte diese in der Zukunft auch – wieder analog dem cTn – als ein Element für die Definition und damit bessere klinische Fassbarkeit des Syndroms HI verwendet werden.

Natriuretische Peptide

Der bekannteste und wichtigste Biomarker für HI ist das B-Typ-natriuretische Peptid (BNP) und das Abspaltungsprodukt seines Prähormons, NT-proBNP [27, 28]. Dieses Peptidhormon wird vom Ventrikelmyokard als Reaktion auf übermäßige Wandspannung ausgeschüttet. Die Funktionen von BNP sind kardioprotektiv und beinhalten Mechanismen zur Reduktion der Vor- und Nachlast durch Verschiebung des intravasalen Volumens in den Interzellularraum, Inhibition des Sympathikus und leichte Natriurese [29, 30]. Das zweite wichtige natriuretische Peptid ist atriales natriuretisches Peptid (ANP) und dessen analytisch günstigeres Spaltprodukt MR-proANP, welches ähnliche Aussagen erlaubt [31].

BNP und NT-proBNP sind für den klinischen Verlauf von Patienten mit akuter HI zu essenziellen Bausteinen geworden. Nachdem klinisch der Verdacht auf HI gestellt wurde, wird die Herzinsuffizienz nach der aktuellen ESC-Empfehlung durch entweder Echokardiographie oder BNP-Messungen diagnostiziert [32] (siehe Figure 1 in: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/33/14/1787.figures-only>). Nach Beginn der Behandlung kommt BNP ebenfalls eine wichtige Rolle zur Therapiekontrolle zu: Eine Meta-Analyse, welche 6 randomisierte Studien beinhaltete, konnte zeigen, dass serielle BNP-Messungen zur optimaleren Nutzung vorhandener Therapien und dementsprechend besserer kardiovaskulärer Prognose führen [33]. Auch bei der Frage nach der Entlassung des Patienten bietet BNP zusätzliche Informationen, da das Risiko einer neuerlichen Hospitalisation mit dem BNP-Spiegel zum Zeitpunkt der Entlassung korreliert [34].

Da die der HI zugrundeliegenden Herzerkrankungen mannigfaltig sind, ist wichtig darauf hinzuweisen, dass natriuretische Peptide zwar exakt das Syndrom HI diagnostizieren können, dass aber als obligater nächster Schritt dann immer noch die der HI zugrundeliegende Herzerkrankung festgestellt werden

muss. Wie cTn ist auch BNP nicht krankheits-, sondern organspezifisch und daher bei allen Formen der HI erhöht, egal, ob durch Arrhythmien, Klappenerkrankungen oder andere strukturelle Herzerkrankungen ausgelöst [35].

Der einzige wichtige Ko-Faktor für die Interpretation von BNP und NT-proBNP bei Patienten mit Atemnot ist die Adipositas. Adipöse Patienten haben niedrigere Werte, sodass deren Wert mit 2 multipliziert werden muss, damit die etablierten „Cut-off“-Werte für die Unterscheidung HI versus andere Ursachen der Atemnot (z. B. 100 pg/ml für BNP) verwendet werden können. Bisher wurden oft auch das Alter und die Niereninsuffizienz als Ko-Faktoren hervorgehoben. Hier ist es aber wahrscheinlich sehr oft eine milde Form der HI, die bei erhöhten Werten vorliegt und mit anderen Nachweisverfahren noch nicht klar genug dokumentiert werden konnte [35].

MR-proADM

Das Peptidhormon Adrenomedullin (ADM) ist ein potenter Vasodilatator, welcher in vielen Organen gebildet wird. Am Herzen wirkt ADM kontraktilitätsfördernd, erhöhte Spiegel scheinen u. a. bei eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, erhöhtem pulmonalarteriellen Druck und diastolischer Dysfunktion vorzuliegen [36, 37]. Durch seine kurze Halbwertszeit ist ADM selbst schwierig als Biomarker nutzbar, mit der Charakterisierung des Prähormonsplaltungsproduktes MR-proADM steht mittlerweile aber eine analytische Alternative zur Verfügung. In der BACH-Studie zeigte MR-proADM einen starken prognostischen Wert für 90-Tage-Mortalität, welcher über jenen von BNP hinausging [31].

Fibrose-assoziierte Biomarker: ST2 und Gal-3

Das Interleukin-1-Rezeptor-ähnliche Protein 1, meist „ST2“ abgekürzt, ist ein Glykoprotein, welches von kardialen Fibroblasten auf Dehnungsreiz hin ausgeschüttet wird und ein wichtiger Modulator für kardiales Remodelling und Fibrosierung ist [38]. Es existiert in 2 Formen: einerseits als membrangebundener Rezeptor, der bei Aktivierung durch Interleukin-33 kardioprotektiv wirkt, und andererseits als löslicher extrazellulärer Dummyrezeptor, welcher IL-33 bindet und so dessen Effekte verhindert [38]. Serumspiegel des löslichen ST2 (sST2) können gemessen werden, erhöhte Spiegel zeigen nach AMI und HI einen negativen prognostischen Wert [39, 40]. Eine aktuelle Studie zeigte, dass sST2 auch bei der stabilen koronaren Herzerkrankung eine prognostische Rolle zukommt, vergleichbar mit hs-cTnT und NT-proBNP [41].

Ebenfalls mit kardialer Fibrose nach AMI und bei chronischer HI assoziiert ist Galectin-3 (Gal-3) [42], welches die Proliferation von Myofibroblasten und die Ablagerung von Prokollagen-1 stimuliert [43]. Auch Gal-3 wird primär prognostisch genutzt, um beispielsweise die Rehospitalisationsrate nach akuter Herzinsuffizienz abzuschätzen, wie von einer aktuellen Meta-Analyse gezeigt werden konnte [44]. Die pathophysiologischen Grundlagen von Gal-3 sind derzeit jedoch noch nicht vollständig geklärt [45].

■ Marker instabiler Plaques

Da in der Notaufnahme die meisten AMI zur Gruppe der Typ-I-Infarkte gehören, welche durch Ruptur einer korona-

ren Plaque entstehen [7], wurden Biomarker, die mit instabilen Plaques assoziiert sind, für die Diagnostik getestet. Leider konnte in aktuellen Diagnostikstudien kein Benefit für die Verwendung von „Pregnancy Associated Plasma Protein A“ (PAPP-A), Myeloperoxidase (MPO) oder Myeloid-related Protein 8/14 in der Kombination mit hs-cTn gezeigt werden [46, 47].

■ Fazit

Biomarker sind ein unverzichtbarer Bestandteil der Evaluation kardialer Erkrankungen geworden. Aktuell stellt hs-cTn für AMI und BNP/NT-proBNP/MR-proANP für HI die Goldstandardbiomarker dar. Weitere Biomarker wie Copeptin und MR-proADM befinden sich derzeit in klinischer Erprobung, um die aktuellen diagnostischen Lücken zu füllen.

■ Interessenkonflikt

Christian Puelacher, Petra Hillinger und Max Wagener haben keine Interessenkonflikte anzugeben.

Prof. Christian Müller erhielt Forschungsunterstützung von diversen Diagnostikfirmen (u. a. Roche, Abbott, Critical Diagnostics, Singulex, Siemens, Phillips, BRAHMS) und war für diese beratend tätig.

Literatur:

1. WHO. WHO Global status report on noncommunicable diseases 2010. World Health Organization, 2011.
2. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: e69–171.
3. Mockel M, Searle J, Muller R, Slagman A, Storchmann H, Oestereich P, et al. Chief complaints in medical emergencies: do they relate to underlying disease and outcome? The Charité Emergency Medicine Study (CHARITEM). *Eur J Emerg Med* 2013; 20: 103–8.
4. Kontos MC, Diercks DB, Kirk JD. Emergency department and office-based evaluation of patients with chest pain. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 284–99.
5. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force. *Circulation* 2011; 123: e426–e579.
6. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requery? *Circulation* 2013; 127: 2452–7.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1581–98.
8. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* 2013; 35: 552–6.
9. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010; 31: 2197–204.
10. Wagner GS, Bahit MC, Criger D, de Luna AB, Chaitman B, et al. Moving toward a new definition of acute myocardial infarction for the 21st century: status of the ESC/ACC consensus conference. *European Society of Cardiology and American College of Cardiology. J Electrocardiol* 2000; 33 (Suppl): 57–9.
11. Rahman A, Broadley SA. Review article: Elevated troponin: Diagnostic gold or fool's gold? *Emerg Med Australas* 2014; 26: 125–30.
12. Kelley WE, Januzzi JL, Christensen RH. Increases of cardiac troponin in conditions other than acute coronary syndrome and heart failure. *Clin Chem* 2009; 55: 2098–112.
13. Goodacre S, Thokala P, Carroll C, Stevens JW, Leaviss J, et al. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of diagnostic strategies for suspected acute coronary syndrome. *Health Technol Assess* 2013; 17: 1–188.
14. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
15. Cullen L, Mueller C, Parsonage WA, Wildi K, Greenslade JH, et al. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1242–9.
16. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, Twerenbold R, Reiter M, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1211–8.
17. Goodacre SW, Bradburn M, Cross E, Collinson P, Gray A, Hall AS. The Randomised Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac Markers (RATPAC) trial: a randomised controlled trial of point-of-care cardiac markers in the emergency department. *Heart* 2011; 97: 190–6.
18. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 43–9.
19. Morgenthaler NG. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function. *Congest Heart Fail* 2010; 16 (Suppl 1): S37–S44.
20. Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czysz E, Lillpop L, et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2096–106.
21. Raskovlova T, Twerenbold R, Collinson PD, Keller T, Bouvaist H, et al. Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014; 3: 18–27.
22. Möckel M, Searle J, Hamm C, Slagman A, Blankenberg S, et al. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): A randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J* 2015; 36: 369–76.
23. Carroll C, Al Khalaf M, Stevens JW, Leaviss J, Goodacre S, et al. Heart-type fatty acid binding protein as an early marker for myocardial infarction:

systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J* 2013; 30: 280–6.

24. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Mueller M, Hoeller R, Moehring B, et al. Heart-type fatty acid-binding protein in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Heart* 2013; 99: 708–14.

25. Kagawa Y, Toyofuku M, Masaoka Y, Muraoka Y, Okimoto T, et al. Comparison of heart-type fatty acid binding protein and sensitive troponin for the diagnosis of early acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013; 166: 347–51.

26. Athamneh H, Basnawi A, Siler-Fisher A. CKMB and acute myocardial infarction in the emergency department. *J Emerg Med* 2013; 45: 617–8.

27. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: e147–e239.

28. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161–7.

29. Kuwahara K, Kinoshita H, Kuwabara Y, Nakagawa Y, Usami S, et al. Myocardin-related transcription factor A is a common mediator of mechanical stress- and neurohumoral stimulation-induced cardiac hypertrophic signaling leading to activation of brain natriuretic peptide gene expression. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 4134–48.

30. Arjamaa O. Physiology of natriuretic peptides: The volume overload hypothesis revisited. *World J Cardiol* 2014; 6: 4–7.

31. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2062–76.

32. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847.

33. Januzzi JL, Troughton R. Are serial BNP measurements useful in heart failure management? Serial natriuretic peptide measurements are useful in heart failure management. *Circulation* 2013; 127: 500–7.

34. Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, Reyes EM, Shaw LK, et al. Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes: data from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) linked to Medicare claims. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 628–36.

35. Gaggin HK, Januzzi JL. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 2442–50.

36. Yu CM, Cheung BM, Leung R, Wang Q, Lai WH, Lau CP. Increase in plasma adrenomedullin in patients with heart failure characterised by diastolic dysfunction. *Heart* 2001; 86: 155–60.

37. Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, Ishimitsu T, Eto T, et al. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1424–31.

38. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie ANJ, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest* 2007; 117: 1538–49.

39. Rehman SU, Martinez-Rumayor A, Mueller T, Januzzi JL. Independent and incremental prognostic value of multimarker testing in acute dyspnea: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Clin Chim Acta* 2008; 392: 41–5.

40. Weir R a P, Miller AM, Murphy GEJ, Clements S, Steedman T, Connell JMC, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 243–50.

41. Dieplinger B, Egger M, Haltmayer M, Kleber ME, Scharnagl H, et al. Increased Soluble ST2 Predicts Long-term Mortality in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Results from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Clin Chem* 2014; 60: 530–40.

42. Sanchez-Mas J, Lax A, Asensio-Lopez MC, Fernandez-Del Palacio MJ, Caballero L, et al. Galectin-3 expression in cardiac remodeling after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2014; 172: e98–e101.

43. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JPM, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation* 2004; 110: 3121–8.

44. Meijers WC, Januzzi JL, deFilippi C, Adourian AS, Shah SJ, et al. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: a pooled analysis of 3 clinical trials. *Am Heart J* 2014; 167: 853–60.

45. Ho JE, Liu C, Lyass A, Courchesne P, Pencina MJ, Vasan RS, et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1249–56.

46. Morrow DA, Wang Y, Croce K, Sakuma M, Sabatine MS, Gao H, et al. Myeloid-related protein 8/14 and the risk of cardiovascular death or myocardial infarction after an acute coronary syndrome in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy: Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI 22) trial. *Am Heart J* 2008; 155: 49–55.

47. Schaub N, Reichlin T, Meune C, Twerenbold R, Haaf P, et al. Markers of plaque instability in the early diagnosis and risk stratification of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2012; 58: 246–56.

■ Fragen zum Text

1) Welche Aussage zum akuten Myokardinfarkt trifft zu?

- a) Die meisten Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt haben klare ischämische EKG-Veränderungen (z. B. ST-Strecken-Hebungen).
- b) Ein akuter Myokardinfarkt liegt nur dann vor, wenn im Verlauf die Troponinplasmakonzentration über die 99. Perzentile ansteigt.
- c) Eine Troponinplasmakonzentration unterhalb der 99. Perzentile schließt ein akutes Koronarsyndrom sicher aus.
- d) Myoglobin ist ein wichtiger Biomarker, welcher die Aussagekraft des kardialen Troponins erhöht.

2) Bewerten Sie bitte folgende Aussagen zu einem Patienten mit Brustschmerzen und Verdacht auf Herzinfarkt:

- a) Bei unauffälligem EKG und Nachlassen der Symptome kann der Patient mit einem Termin am nächsten Tag nach Hause entlassen werden.
- b) Mit konventionellem Troponin oder einem „Point-of-Care“-Troponintest ist ein Ausschluss erst nach einer zweiten Messung nach 3 Stunden sicher möglich.
- c) Der derzeit gültige Algorithmus des ESC ist nur mit hochsensitiven Troponintests umsetzbar.
- d) Copeptin und h-FABP besitzen diagnostisches Potenzial, Studien zeigten ihren klarsten Nutzen allerdings nur bei der Verwendung von konventionellen Troponintests.

3) Eine der nachstehenden Aussagen zur Verwendung von Biomarkern bei Herzinsuffizienz ist **falsch**. Welche?

- a) BNP und NT-proBNP können in der Diagnostik von Patienten mit unklarer Atemnot am besten eingesetzt werden, um diese bei Wahrscheinlichkeit einer kardialen Genese abzuschätzen.
- b) Es gibt einen klinisch relevanten Unterschied in der diagnostischen Genauigkeit von BNP und NT-proBNP.
- c) Die neue Medikamentengruppe der Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren (ARNIs), welche gerade einen deutlichen Mortalitätsgewinn zeigen konnte, wirkt durch Inhibition des Abbaus von BNP. Trotz dieser Veränderung der physiologischen Konzentration wird NT-proBNP ein valider Marker bleiben, da er davon nicht betroffen ist.
- d) Wenn es um die Frage nach dem Timing der Entlassung eines Patienten aus stationärer Behandlung geht, kann BNP bzw. NT-proBNP einen Mehrwert generieren, weil höhere Werte höhere Rehospitalisationsraten anzeigen.

4) Ordnen Sie die Biomarker und ihre physiologische Funktion einander zu:

- | | |
|-----------------------|--|
| 1. Kardiales Troponin | a) Reaktion auf erhöhten Ventrikeldruck |
| 2. BNP | b) unklar |
| 3. Galectin-3 | c) Teil des kardialen Kontraktionsapparats |
| 4. ST-2 | d) Kardioprotektiv nach IL-33-Bindung |

Lösung

Richtige Lösung: 1b; 2c, d; 3b; 4: 1c, 2a, 3b, 4d

← Zurück

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)