

Akutes Koronarsyndrom: Wie man Biomarker zur Optimierung der Diagnose und zur Risikostratifizierung einsetzt

Anlässlich des Jahreskongresses 2017 der European Society of Cardiology (ESC) in Barcelona fand ein Satellitensymposium, unterstützt durch die Firma Roche Diagnostics International, zur Diagnose und Risikostratifizierung des akuten Koronarsyndroms statt. Dabei wurde die Bedeutung des 0/1-Stunden Algorithmus und die Geschlechtsabhängigkeit des kardialen Troponin T von zwei namhaften Experten diskutiert.

Diagnose des akuten Myokardinfarkts mit hs Troponin T

Nutzen des 0/1-Stunden Algorithmus

Der akute Myokardinfarkt (AMI) ist ein lebensbedrohliches Ereignis, welches häufig vorkommt, stellte Prof. Dr. med. Christian E. Müller, Basel, fest. Die frühzeitige und richtige Diagnose ist entscheidend, da «Time is muscle» gilt. Heute stehen hochwirksame Therapien, wie die Rhythmuskontrolle, die duale Anti-Plättchen-Therapie (DAPT), die perkutane koronare Intervention (PCI), Statine und ACE-Hemmer zur Verfügung. Die Untersuchung eines Patienten mit Verdacht auf AMI beinhaltet immer die klinische Untersuchung anhand der Symptome und ein EKG. Obwohl als Leitsymptom der «stechende Brustschmerz» bekannt ist, wird der Schmerz auch als Brennen, Ziehen oder Drücken angegeben und kann als allgemeines Missempfinden im Brustbereich «chest discomfort» besser beschrieben werden. Im initialen EKG können milde ST-Senkungen, ST-Hebungen oder auch gar keine Veränderungen sichtbar sein. Zur Differenzierung der Diagnose helfen dynamische Troponin-T Messungen mit hoch-sensitiven (hs) Tests. Dazu werden Messungen zum Zeitpunkt 0 Stunden und 1 Stunde, und ggf. nach 2 oder 3 Stunden durchgeführt. Die Differentialdiagnose reicht von nicht-kardial über instabile Angina pectoris, andere kardiale Ursachen zum NSTEMI und STEMI, wie der Referent erklärte. Während mit den konventionellen Troponin-T Tests 3 oder 6 Stunden Wartezeit nötig war, um einen Konzentrationsanstieg einem Myokardinfarkt zuzuordnen, wird dies mit dem hs Test bereits nach 1 Stunde möglich.



Prof. Dr. med. Christian E. Müller

Im initialen EKG können milde ST-Senkungen, ST-Hebungen oder auch gar keine Veränderungen sichtbar sein. Zur Differenzierung der Diagnose helfen dynamische Troponin-T Messungen mit hoch-sensitiven (hs) Tests. Dazu werden Messungen zum Zeitpunkt 0 Stunden und 1 Stunde, und ggf. nach 2 oder 3 Stunden durchgeführt. Die Differentialdiagnose reicht von nicht-kardial über instabile Angina pectoris, andere kardiale Ursachen zum NSTEMI und STEMI, wie der Referent erklärte. Während mit den konventionellen Troponin-T Tests 3 oder 6 Stunden Wartezeit nötig war, um einen Konzentrationsanstieg einem Myokardinfarkt zuzuordnen, wird dies mit dem hs Test bereits nach 1 Stunde möglich.

Der hs-cTnT Algorithmus (1, 2)

Wie funktioniert er? Wie wird er angewendet? Der 0/1h Algorithmus ist der am besten validierte hs-cTnT Algorithmus. Er ist sehr sicher (Sensitivität 99–100%) und sehr effektiv. Für diesen Algorithmus gibt es eine Klasse-1-Empfehlung in den Guidelines (3). Die Abbildung 1 gibt den ESC 0/1h Algorithmus für hs-cTnT wieder.

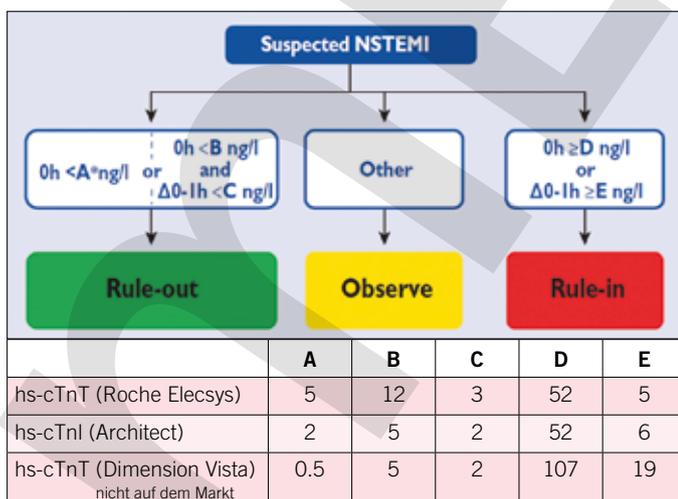


Abb. 1: hs-cTnT ESC 0/1h Algorithmus

Prof. Müller illustrierte seine Ausführungen anhand von 2 Patientenbeispielen.

Fall 1: 61-jähriger Patient mit Brustschmerzen seit 2 Stunden, Druckgefühl, Dauer 1/2h, VAS (visuelle Analogskala für Schmerz) 5 von 10, Ausstrahlung in den linken Arm, Beschwerdelinderung liegend. Paroxysmales Vorhofflimmern, Pulmonalvenenisolation (PVI) vor 4 Jahren, bekannte Mitralklappeninsuffizienz. Die Risikofaktoren sind ehemaliger Raucher, erhöhtes Cholesterin. Der Patient erhält keine Medikation. Das EKG zeigt keine ST-Hebung.

Das hs-cTnT zur Stunde 0 betrug 3ng/l (Rule-out). Nach 1h wurde 4ng/l gemessen, nach 3h 4ng/l. Der Patient wurde entlassen. Die ambulante Myokard-Perfusions-Bildgebung war normal.

Take-Home Message Fall 1

- ◆ hs-cTnT ≤ 5 ng/l: Wahrscheinlichkeit für AMI sehr niedrig. Dies würde bei einem «Chest pain onset» (CPO) ≥ 3h ein unmittelbares Rule-out erlauben.
- ◆ Der CPO war 2h, was ein Rule-out nach 1h erlaubt.

Fall 2: 48-jähriger Patient mit Brustschmerzen seit 2 Stunden, «burning», Dauer 1h, VAS 9/10, transiente Ausstrahlung in beide Arme und begleitende milde Dyspnoe. Die Anamnese war bland, keine Medikation. Das EKG zeigte keine ischämietypischen Veränderungen. Als Risikofaktor fanden sich starker Raucher, 60pY, CPO 2h, «burning», hs-cTnT 0h 38ng/l. Die weitere Entwicklung des hs-cTnT war 1h 106ng/l, 2h 258ng/l, 3h 436 ng/l.

Take-Home Message Fall 2

- ◆ Junger Patient, keine Vorgeschichte für kardiovaskuläre Krankheit. Typische Brustschmerzen, CPO 2h.
- ◆ Der Basiswert für hs-cTnT war 3-fach die 99. Perzentile.
- ◆ Der PPV betrug etwa 90% für AMI.
- ◆ Direkte Verlegung des Patienten in das Katheterlabor.

Fazit

Der Nutzen des 0/1h hs-cTnT Algorithmus besteht in

- ▶ einer stark verkürzten Zeit bis zur Diagnose
- ▶ einer verkürzten Zeit bis zur Behandlung
- ▶ einem hohen medizinischen Wert sowohl für Patienten wie behandelnde Ärzte
- ▶ einer Senkung der Kosten in der Notfallstation

Therapie des akuten Myokardinfarkts

Ist die Einführung von Geschlechts-spezifischen Cut-offs im klinischen Alltag sinnvoll?

Kardiales Troponin ist geschlechtsspezifisch, stellt Prof. Dr. med. Evangelos Giannitsis, Heidelberg fest. Frauen haben niedrigere Werte für kardiales Troponin und dieser Unterschied kann dank neuer hoch-sensitiver Tests aufgedeckt werden.

Der Referent zeigt, dass das Ausmass eines Unterschiedes innerhalb der gesunden Referenzpopulation vom Test abhängig ist. So ergab sich beim hs-cTnT Test von Roche eine Differenz von 6.65 ng/l, während beim Abbott Test eine grössere Differenz von 13.4 ng/L zu verzeichnen ist. Dementsprechend ist auch der Nutzen von geschlechtsspezifischen Cut-offs testabhängig.

In verschiedenen Studien wurde der Nutzen einer geschlechtsspezifischen Reklassifikation untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass insgesamt weniger als 1% der Patienten reklassifiziert wurden, vor allem Frauen. In einer Studie mit hs-cTnI wurden durch geschlechtsspezifische Cut-offs bei Frauen mehr Typ 2 Myokardinfarkte und Myokardschäden klassifiziert. In einer Meta-Ana-



Prof. Dr. med.
Evangelos Giannitsis

lyse mehr als einer viertel Millionen Patienten wurde aber festgestellt, dass der Einsatz von geschlechts-spezifischen Cut-offs nicht zu einer geringeren Mortalität führt, wenn Faktoren wie das Alter, Nierenfunktion, Diabetes, Geschlechter-Prävalenz berücksichtigt werden (4).

Unabhängig von geschlechtsspezifischen Schwellenwerten gibt es aber bedeutende biologische Unterschiede zwischen Männern und Frauen (5), die auch zu belegbaren Unterschieden in der Behandlung zwischen den Geschlechtern führt. So haben Frauen etwa 5 mal häufiger einen Typ2 Myokardinfarkt als Männer und bekommen weniger PCI, Koronarangiographie, Aspirin oder GPIIb/IIIa Antagonisten verabreicht, was mit ihrem erhöhten Blutungsrisiko zusammenhängen könnte. Als wichtige Frage ergibt sich, welche angemessene Behandlung für Frauen mit ACS in Frage kommt. Prof. Giannitsis sieht dieses Thema, zu dem es momentan zu wenig Daten gibt, als wichtig aber beurteilt **die Benutzung von geschlechtsspezifischen Cut-offs für hs-Troponin T im klinischen Alltag als nicht notwendig**, zumal ebenfalls die ESC Leitlinien diesen Schritt nicht empfehlen.

Interessant ist, dass Frauen im Durchschnitt 10 Jahre älter sind, wenn sie einen Myokardinfarkt erleiden als Männer. In diesem Alter haben Frauen entsprechend auch vermehrt Komorbiditäten, Diabetes (mit eingeschränkter Nierenfunktion) und ein per se niedrigerer Troponin-Wert könnte sich in Realität bereits «ausgleichen», was den Nutzen von geschlechtsspezifischen Cut-offs weiter in Frage stellt. Prof. Giannitsis betont nochmals, dass daher ein dynamischer hs-Troponin-Anstieg mit der Zeit (Stichwort 0/1h-Algorithmus) zur Diagnose des Myokardinfarkt empfohlen sei.

Fazit

- ▶ Frauen und Männer mit akutem Koronarsyndrom zeigen behandlungsspezifische und Outcome-spezifische Unterschiede
- ▶ Die Gründe für diese Unterschiede sind multifaktoriell, z. B. höheres Alter, eingeschränkte Nierenfunktion, Komorbiditäten, koronare Anatomie
- ▶ Die Werte für die 99. Perzentile sind bei gesunden Frauen signifikant niedriger als bei Männern und sie sind stark vom verwendeten Test abhängig (Abbott hs-cTnI)
- ▶ Ob die Verwendung geschlechtsspezifischer Cut-off Werte für die Diagnose relevant ist, bleibt in Anbetracht der sehr geringen Zahl von Reklassifizierungen fraglich (nur eine unterstützende Studie)
- ▶ Ob die Verwendung geschlechtsspezifischer Cut-offs das Outcome durch vermehrten Einsatz von Revaskularisationseingriffen und pharmakologischer Therapie verbessern wird, ist fraglich
- ▶ Die Verwendung von hs-cTn identifiziert mehr Patienten mit Myokardschaden oder Typ 2 Myokardinfarkt, vor allem Frauen (HR 4.7)
- ▶ Die optimale Behandlung von Typ 2 Myokardinfarkt inklusive nicht obstruktiver koronarer Herzkrankheit ist noch unerforscht

Akutes Koronarsyndrom

GDF-15 – ein Marker zur Stratifizierung und Diagnosefindung

Der Wert des zirkulierenden Wachstumsdifferenzierungsfaktors 15 (GDF-15) ist ein wichtiges Instrument zur Stratifizierung und zur Diagnosefindung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI), die initial mit EKG und Troponin diagnostiziert wurden, stellte **Prof. Dr. med. Lars Wallentin**, Uppsala, fest. In einer Untersuchung von GDF-15 bei NSTEMI prognostizierten erhöhte Werte von GDF-15 unabhängig das Risiko des zusammengesetzten Endpunktes von Tod oder rezidivierendem Myokardinfarkt in der konservativ behandelten Gruppe ($P=0,016$), aber nicht in der invasiv behandelten Gruppe (6).



Prof. Dr. med.
Lars Wallentin

Zwischen dem GDF-15 Wert bei Hospitalisierung und dem Effekt der Behandlungsstrategie auf den Endpunkt bestand eine signifikante Wechselwirkung. Das Auftreten des zusammengesetzten Endpunktes wurde durch die invasive Strategie bei GDF-15 Werten $>1800\text{ ng/l}$ um 51% gesenkt (Hazard Ratio, 0.49; 95% Konfidenzintervall, 0.33 bis 0.73, $P=0.001$) und zwischen 1200 und 1800 ng/l um 31% (Hazard Ratio 0.68; 95% Konfidenzintervall, 0.46 bis 1.00, $P=0,048$), aber nicht bei GDF-15-Werten $<1200\text{ ng/l}$ (Hazard Ratio 1.06; 95% Konfidenzintervall, 0.68 bis 1.65, $P=0.81$). Patienten mit ST-Segment Depression oder einem Troponin T Wert $>0.01\text{ }\mu\text{g/l}$ und einem GDF-15 Wert $<1200\text{ ng/l}$ profitierten von der invasiven Strategie nicht. In der FRISC II-Studie wurde bei GDF-15 Werten $<1800\text{ ng/l}$ kein Unterschied in der mittleren Anzahl wiederkehrender Myokardinfarkte oder Tod zwischen invasiver und nicht invasiver Therapie festgestellt, bei Werten $\geq 1800\text{ ng/l}$ war der Unterschied dagegen signifikant ($p=0.021$) (7).

GDF-15 zeigt aber auch eine Assoziation mit Blutungen. Höhere Werte ergaben ein höheres Risiko für nicht Bypass-bedingte Blutungen (8,9).

Fazit

- ▶ Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ist der Wert von GDF-15 unabhängig mit dem Risiko für Tod oder Myokardinfarkt assoziiert
- ▶ GDF-15 trägt zur Identifizierung von Patienten mit grösserem Nutzen früher invasiver Behandlung bei
- ▶ GDF-15 ist unabhängig assoziiert mit dem Risiko schwerer Blutungen
- ▶ Der Faktor trägt zur Identifizierung von Patienten bei, die von einer kürzer dauernden oder weniger intensiven antithrombotischen Therapie profitieren.

GDF-15 wie auch Troponin vermitteln nützliche komplementäre Information als Teil der Entscheidungsunterstützung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom

NT-proBNP: Der Biomarker-Goldstandard bei Herzinsuffizienz

Wie NT-proBNP uns eine Hilfe bei Herzinsuffizienz sein kann, wurde mit Blick auf die Guidelines bis zur Implementierung in der täglichen Praxis beleuchtet in einem Satellitensymposium von Roche Diagnostics International anlässlich des Jahreskongresses 2017 der European Society of Cardiology (ESC) in Barcelona.

Stellenwert von NT-proBNP bei akuter Herzinsuffizienz gemäss ESC Leitlinien 2016

«Natriuretische Peptide (NPs) sind die besten zirkulierenden Biomarker zur Diagnose von symptomatischer und asymptomatischer Herzinsuffizienz. Sie werden bei Entlassung aus dem Spital empfohlen, sind akzeptiert und werden vergütet.» Dies waren die Botschaften von **Prof. Dr. Alexandre Mebazaa**,



Prof. Dr.
Alexandre Mebazaa

Paris, der sich zur Kurz- und Langzeitprognose der NPs äusserte. Die NPs sind Teil der Definition der Herzinsuffizienz (10). Eine Bestimmung der NPs ist in allen Fällen von akuter Dyspnoe und Verdacht auf akute Herzinsuffizienz als Hilfe zur Differenzierung nicht-kardialer Ursachen einer akuten Dyspnoe bei der Vorstellung des Patienten empfohlen (Klasse I/A-Empfehlung) (11).

Die diagnostischen Tests bei akuter Herzinsuffizienz umfassen eine 12-Kanal-EKG-Aufzeichnung, eine Brust-Röntgenaufnahme, Blut-Laboranalysen und eine Echokardiographie bei instabilen Patienten (Klasse I/C Empfehlung). Die Diagnose einer Herzinsuffizienz zeigt eine hohe Übereinstimmung mit der In-Patient-Diagnose: unter 200 Pa

tienten mit initialer Diagnose einer Herzinsuffizienz wurde die Diagnose bei 191 (95.5%) bei Entlassung bestätigt. Serielle Bestimmungen der NPs können im Umgang mit Patienten unter kritischen Bedingungen hilfreich sein: Eine Abnahme der NPs bedeutet ein gutes Outcome, eine Zunahme bedeutet eine Verschlechterung der Herzfunktion. Bei gleichzeitigem Anstieg von Troponin kann es zu einem ACS kommen. Die SURVIVE-Studie ergab, dass die Mortalität geringer war, wenn der Wechsel in der BNP-Konzentration am Tag 5 mehr als 30% betrug (11). Bei akuter dekompensierter Herzinsuffizienz verbesserte die serielle Bestimmung von NT-proBNP die Risikovorhersage, wobei 30% Zunahme oder Abnahme von NT-proBNP die beste Risikovorhersage erlaubte (12).

Amerikanische Guidelines und NT-proBNP

In den ACC/AHA/HFSA-Guidelines 2017 erhielt die NP-Bestimmung höchste Empfehlungs-Klasse sowohl für die Diagnose als auch für die Etablierung der Prognose oder der Schwere der Krankheit (Klasse I/A). Sogar zur Vorsorge bei Patienten mit einem Risiko für Herzinsuffizienz wird die Messung von NP empfohlen (Klasse IIa/B). Die Biomarker-geleitete Behandlung ist für eine zielgerichtete medizinische Therapie vernünftig (Klasse IIa/B) und kann das Outcome bei chronischer Herzinsuffizienz verbessern (Klasse IIb/B).

Weiterhin wird eine Bestimmung von NT-proBNP als Entlassungsparameter empfohlen und auch in der Praxis schon angewandt (14).

Fazit

Der Referent bestätigte seine eingangs gemachten Feststellungen:

- ▶ NPs sind die besten zirkulierenden Biomarker zur Diagnose der symptomatischen und der asymptomatischen Herzinsuffizienz
- ▶ Entlassungs-NPs sind empfohlen, akzeptiert und werden vergütet. Sie eignen sich zur Kurz- und Langzeit-Prognose



**Prof. Dr. med.
Yigal M. Pinto**

Von den Guidelines zur Implementierung in der täglichen Praxis

Umgang mit natriuretischen Peptiden in klinischen Fällen

In den ESC Guidelines 2016 wird NT-proBNP als Diagnose-Parameter empfohlen. Die Behandlung mit dem Angiotensin-Rezeptorblocker-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) (Entresto®) impliziert die Verwendung von NT-proBNP zur

Patientenselektion, stellte **Prof. Dr. med. Yigal M. Pinto**, Amsterdam, fest. Unter Entresto® können BNP-Werte nicht mehr zur Diagnostik oder Prognose verwertet werden, da Entresto® die BNP-Produktion erhöht. NT-proBNP wird hingegen durch Entresto® nicht beeinflusst.

Mit Nepriylsin bleibt NT-proBNP ein geeigneter Biomarker

Der ARNI Entresto® verhindert den Abbau von BNP, was zu einer Zunahme an BNP führt. NT-proBNP ist kein Nepriylsin-Substrat und bleibt daher ein verlässlicher Biomarker. Die europäische Guideline empfiehlt bei NYHA II + Auswurffraktion <35% und erhöhtem NT-proBNP die Therapie mit ARNI. Die Implementierung in der Praxis heisst, dass bei allen Patienten mit EF <35%, NYHA II und höher sowie erhöhtem NT-proBNP (d.h. >600 pg/ml), die unter der Therapie mit ACE-Hemmer, Betablocker und Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist immer noch Symptome zeigen, die Behandlung mit einem ARNI empfohlen wird (Klasse I-Empfehlung). Dabei wird NT-proBNP als Parameter für das Ansprechen verwendet und kann zuverlässig eine Prognose für das Risiko einer Rehospitalisierung geben (13).

Fazit

- ▶ NT-proBNP ist entscheidend in der Diagnose der Herzinsuffizienz inkl. Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurffraktion (HFpEF)
- ▶ NT-proBNP ist essentiell in der Selektion von Patienten für ARNI (Entresto®)
- ▶ NT-proBNP ist hilfreich bei hospitalisierten Patienten vor der Entlassung

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