

Ihr Stempel

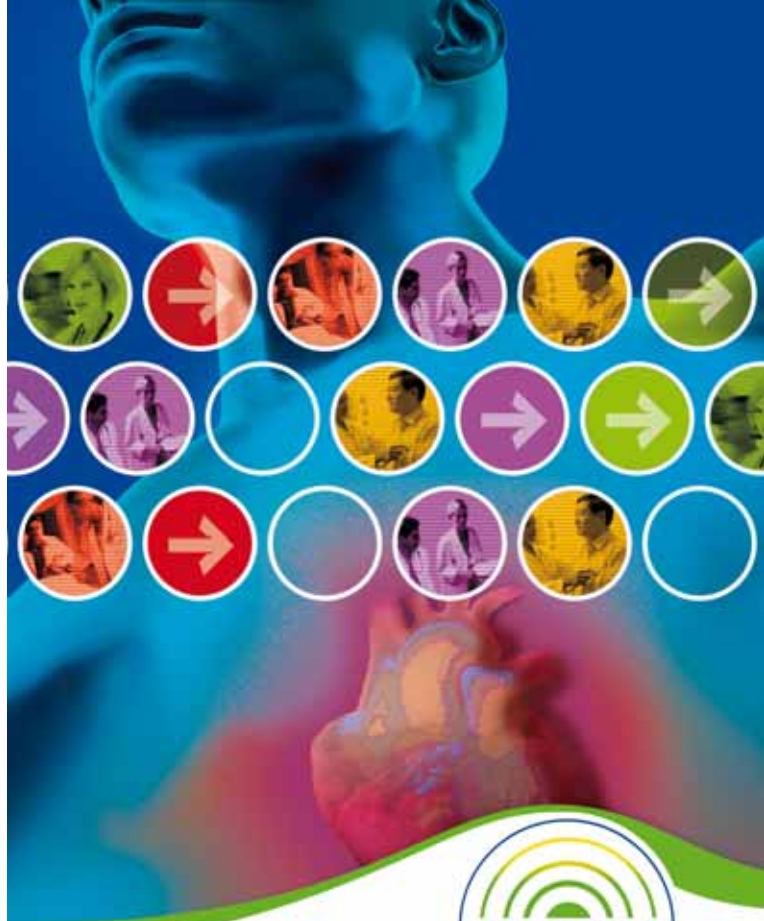
Die Informationen in dieser Broschüre haben empfehlenden Charakter und keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die von Medizinern gestellte Diagnose und die verordnete Therapie ist bioMérieux S.A. in keiner Weise haftbar.

➔ Ebenfalls verfügbar:
Praktische Ableseschablone zur Interpretation
des NT-proBNP cut-off.



➔ Für weitere Informationen besuchen Sie
uns im Internet unter:
www.biomerieux-diagnostics.com/cardiovascular

bioMérieux Deutschland GmbH
Weberstrasse 8
D 72622 • Nürtingen
Tel. : (49) 70 22/30 07-0
Fax : (49) 70 22/3 61 10
www.biomerieux.de
www.biomerieux.com



Biomarker
für das **Management** von
KARDIALEN NOTFÄLLEN

- akutes Koronarsyndrom
- akutes Herzversagen





Einführung



HERZ-KREISLAUF ERKRANKUNGEN, ein großes gesundheitspolitisches Problem

● AKUTES KORONARSYNDROM (ACS):

- weltweit Todesursache Nummer 1 ⁽¹⁾,
- Hauptursache zahlreicher Erkrankungen in den entwickelten Ländern ⁽¹⁾,
- Mehr als 5 Mio. Krankenhauseinweisungen pro Jahr in Europa und den USA ^(2,3),
- Jährliche Gesamtkosten in Europa und den USA: 215 Mrd. US\$ ^(2,4).

● HERZINSUFFIZIENZ (HI):

- Jeder Dritte über 55 Jahre entwickelt eine HI ⁽⁵⁾,
- Die jährlichen Gesamtkosten in Europa und den USA belaufen sich auf 100 Mrd. US\$, wovon 70 % auf Krankenhausaufenthalte zurückzuführen sind ⁽⁶⁾.

Ein rascher Ausschluss ist besonders wichtig bei Notfallpatienten mit Brustschmerzen und/oder akuter Atemnot, da meist kein ACS bzw. keine akute HI besteht:

- Eine kardiale Ischämie besteht bei weniger als 25 % der Patienten mit Verdacht auf ACS ⁽⁷⁾,
- Eine akute HI besteht bei 35 % der Patienten mit akuter Atemnot ⁽⁸⁾.

Brustschmerzen und **Kurzatmigkeit/Atemnot** treten oft zusammen auf und sind in der Notaufnahme die häufigsten Patientenbeschwerden. ^(8,9)

Die Beurteilung von Patienten mit diesen Symptomen ist für den Arzt in der Notaufnahme, aufgrund der Vielfältigkeit der möglichen Ursachen und Begleiterkrankungen, eine **Herausforderung**.

Eine **schnelle und genaue** Diagnose ist bei lebensbedrohlichen **kardialen Notfällen** wie **akutem Koronarsyndrom (ACS)** ⁽¹⁰⁾ und akuter **Herzinsuffizienz (HI)** ⁽¹¹⁾ besonders wichtig. Schwierigkeiten bei der Diagnose können zu einer unnötigen stationären Aufnahme von Patienten mit Verdacht auf ein ACS führen, mit negativen Auswirkungen auf Kosten und den Einsatz von Ressourcen ⁽¹²⁾.

Biomarker tragen zur **effizienten Triage** bei und verbessern das Patientenmanagement bei akuten kardialen Beschwerden ⁽¹³⁾.

Kardiale Biomarker mit einem hohen negativen Vorhersagewert (**NPV**) ermöglichen eine **schnelle Entlassung** aus der Notaufnahme, wohingegen Biomarker mit einem hohen positiven Vorhersagewert (**PPV**) hilfreich für **Risikoabklärung** und **Therapieentscheidung** sind.

Diese Broschüre beschreibt den Nutzen von **Herzmarkern** bei der **Diagnose und Risikoabklärung von Notfallpatienten** mit Zeichen und Symptomen eines kardialen Notfalls (ACS und akute Herzinsuffizienz). Unter Bezugnahme auf die neuesten evidenzbasierten Empfehlungen von Fachgesellschaften, liegt der Schwerpunkt auf dem **kardialen Troponin (cTn)** und dem **natriuretischen Peptid des Typs B (NT-proBNP)** ^(6,14).

UNSER BESONDERER DANK GEHT AN:

Dr Pierre-Frédéric Keller

Cardiology Dept./Intensive Care Unit

University Hospitals – Geneva, Schweiz

für seine umfassende Durchsicht dieses Büchleins.

Die Liste der Abkürzungen finden Sie auf Seite 31



Akutes Koronarsyndrom

Definition und Klassifizierung

Das **akute Koronarsyndrom** bezieht sich auf eine Konstellation klinischer Symptome in Folge einer akuten Myokardischämie. Dies reicht von einer potentiell reversiblen Phase (**instabile Angina**) bis hin zum irreversiblen Zelltod (**Myokardinfarkt**).

Die Diagnose und Risikoabklärung eines ACS basiert auf folgenden Kriterien:

- den **Symptomen** des Patienten
- **EKG**-Abnormalitäten
- Messungen eines **Biomarkers** für kardiale Nekrose (**kardiales Troponin**)

Basierend hierauf unterscheidet man 3 Kategorien: (Tabelle 1)

- instabile Angina (**IA**),
- Myokardinfarkt ohne ST-Hebung (**NSTEMI**),
- Myokardinfarkt mit ST-Hebung (**STEMI**).

Die Unterscheidung der ACS Kategorien ist klinisch wichtig und beeinflusst die Entscheidung über Art und Ausmaß der Therapie.

- **EKG**: identifiziert etwa ein Drittel der Patienten mit dauerhafter ST-Hebung (STEMI), welche eine sofortige Reperfusionstherapie benötigen.
- **Kardiales Troponin**: identifiziert die zwei Drittel der ACS Patienten ohne ST-Hebung (**NSTEMI**; ACS ohne ST-Hebung), die entweder eine konservative (**IA**) oder eine früh-invasive Therapie (**NSTEMI**) benötigen.

Tabelle 1: Unterscheidungsmerkmale eines akuten Koronarsyndroms ^(14, 15)

	MYOKARDIALER INFARKT		
	NSTEMACS		
	instabile Angina	NSTEMI	STEMI
Pathophysiologie	Ischämie ohne Nekrose	Ischämie mit Nekrose	
	teilweise oder vorübergehend obstruktiver Thrombus		Kompletter Verschluss durch intrakoronaren Thrombus
Klinische Merkmale	Schmerzen in der Brust (Angina und damit verbundene Symptome) und Vorhandensein von Risikofaktoren		
• Körperliche Untersuchung und Anamnese			
• Typische Symptome	schwere Angina (erstmalig, Crescendo oder Angina in Ruhe)	Anhaltende „drückende“ Brustschmerzen, heftiger und stärker ausstrahlend als eine gewöhnliche Angina	
12 Stunden EKG *	keine Abnormalitäten, vorübergehende ST-Hebung, ST-Abfall oder T-Wellen Umkehrung		dauerhafte ST-Hebung, neuer Linksschenkelblock (LSB)
Kardiales Troponin Messung bei Aufnahme und nach 6 Stunden	negativ (2x)	positiv	positiv**
Therapeutische Intervention	nicht-invasiv	früh-invasiv	sofortige Reperfusion

* Die Beobachtung von dynamischen Profilen ist aussagekräftiger (wiederholtes oder kontinuierliches Monitoring).

** Hilfreich zur Bestätigung, jedoch sollte die Verfügbarkeit des cTn Tests nicht die therapeutische Intervention verzögern.

Pathophysiologie

IA, NSTEMI und STEMI haben im Zusammenhang mit **atherosklerotischen koronaren Arterienerkrankungen (CAD)** einen gemeinsamen pathophysiologischen Ursprung ^(15,16).

Die Progression des atherosklerotischen Plaques kann zu seiner Erosion oder Ruptur mit nachfolgender Aktivierung von Blutplättchen und Gerinnungsfaktoren führen, woraus in der Folge die Bildung eines intrakoronaren Thrombus resultiert.

Ein intrakoronarer Verschluss verhindert den Blutfluss zum Myokard und verursacht dadurch eine **Ischämie** (Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffversorgung und -bedarf), welche im Gefolge zum Absterben von Herzmuskelzellen führt (**Nekrose**).

In seltenen Fällen kann ein ACS aufgrund einer Ischämie ohne okklusive Atherosklerose auftreten (z.B. Koronarspasmus wie bei der Prinzmetal Angina, Kokainmissbrauch oder Entzündung der Koronararterien bei der Kawasaki Krankheit) ^(15,16).



Elektrokardiogramm

Bei einem ACS werden häufig eine Reihe typischer EKG-Abnormalitäten beobachtet, wie z.B. ein ST-Abfall oder eine T-Wellen-Umkehrung bei IA/NSTEMI und eine ST-Hebung in der Frühphase eines STEMI. (Abbildung 1)

Das EKG kann Informationen zur anatomischen Lokalisierung, zum Ausmaß und Schweregrad der koronaren Läsion, sowie Hinweise auf Komplikationen eines akuten MI mit einer schlechten Prognose geben (z.B. Arrhythmien und Überleitungsstörungen wie Schenkelblock oder Herzblock) ⁽¹⁷⁾.



Anzeichen und Symptome

Die Hauptbeschwerde bei einem ACS ist die Angina, beschrieben als zentraler Brustschmerz oder Unwohlsein aufgrund einer nicht ausreichenden Sauerstoffversorgung des Herzmuskels. Dieser Schmerz kann bis zum Nacken, Kiefer oder in den linken Arm ausstrahlen. Eine „typische stabile Angina“ wird durch Anstrengung und psychischen Stress hervorgerufen und kann nur durch Ruhe oder sublinguale Nitratgabe gelindert werden, jedoch nicht im Fall einer instabilen Angina oder eines Myokardinfarktes.

Häufig ist das Unwohlsein diffus (nicht lokalisierbar, nicht bestimmbar) und kann von Schwitzen, Atemstörungen, Übelkeit oder kurzer Bewusstlosigkeit begleitet werden. Brustschmerzen sind nicht spezifisch für ein ACS und können ebenso bei anderen kardialen und nicht-kardialen Zuständen auftreten (Tabelle 2). Unter den kardialen Zuständen müssen vor Beginn der Therapie eines Myokardinfarktes eine Aortendissektion und eine Herzmuskelentzündung ausgeschlossen werden.

Tabelle 2: Gründe für Brustschmerzen und Unwohlsein

KARDIAL	NICHT KARDIAL
<ul style="list-style-type: none"> akutes Koronarsyndrom Aortendissektion Herzmuskelentzündung Myokarditis Herzklappenerkrankung 	<ul style="list-style-type: none"> Magen-Darmbeschwerden wie oesophagealer Spasmus oder Reflux, Magengeschwür Pulmonal Pneumonie, Lungenembolie, Pneumothorax neurologische Erkrankung (Schmerzen der Nerven, Herpes Zoster) Muskel-Skelett-Erkrankung (z.B. Osteochondritis)

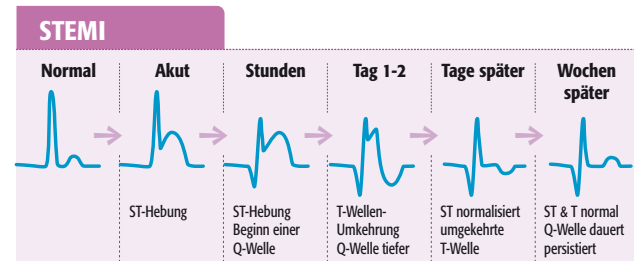
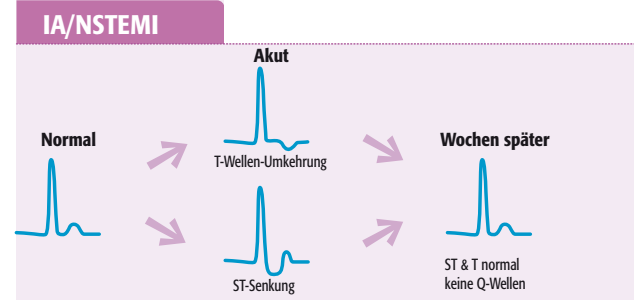


Abbildung 1: EKG Entwicklung bei einem ACS ⁽¹⁸⁾

Eine ST-Hebung ist das Kennzeichen eines STEMI, ist aber auch bei anderen Erkrankungen zu finden (z.B. akute Perikarditis und links-ventrikuläre Hypertrophie). Aufgrund rascherer Interventionen sind abnormale Q-Welle heute seltener zu finden als früher.

Diagnose und Risikoabklärung

ALGORITHMUS ZUR ENTSCHEIDUNGSFINDUNG

Ziel der initialen Beurteilung des Patienten mit Brustschmerzen und Verdacht auf ACS ist die Beantwortung zweier Fragen ^(14,15):

1. Differentialdiagnose:

Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Symptome auf ein ACS mit einer zugrundeliegenden koronaren Arterienerkrankung hinweisen?

2. Risikoabklärung:

Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit des Patienten für einen prognostisch ungünstigen, kardiovaskulären Verlauf (z.B. Tod, Myokardinfarkt, rekurrente Ischämie, Schlaganfall, Herzinsuffizienz)?

Das Ergebnis dieser Untersuchung (Abbildung 2) liefert Informationen, welche die Entscheidungsfindung hinsichtlich der Auswahl, dem Timing und der Intensität der therapeutischen Intervention, der Patientenverlegung (Herzstation, Beobachtungsstation, etc.) und zusätzlicher Untersuchungen (Stress-Testung, Angiographie, etc.) unterstützt.

Die Risikoabklärung kann durch den Einsatz von kardialen Nekrosemarkern und klinischen Faktoren zu einem **Risikoscore** verfeinert werden. Beispiele von validierten Risikoscores sind die **TIMI** und **GRACE** Risikoscores ⁽¹⁹⁾.

Berechnungshilfen für diese Scores finden Sie online:

www.timi.org

www.outcomes.org/grace

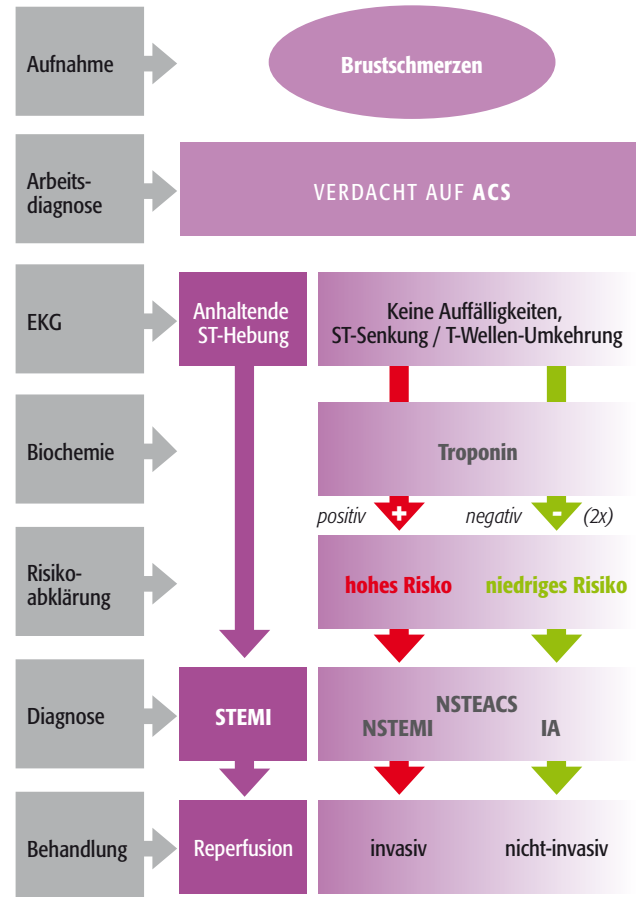


Abbildung 2: Ansatz zur Diagnose und Risikoabklärung (ESC Richtlinien) ⁽¹⁵⁾

Bei Patienten ohne ST-Hebung sollte eine Serienmessung von cTn (bei Ankunft und nach 6 Stunden) durchgeführt werden.

Kardiale Nekrosemarker

Ein Herzinfarkt ist definiert als myokardialer Zelltod (Nekrose) infolge einer anhaltenden Ischämie. Eine myokardiale Nekrose ist am Erscheinen von verschiedenen Proteinen im Blut zu erkennen, die von den geschädigten Muskelzellen freigesetzt werden. Die am besten beschriebenen und am weitesten verbreiteten Biomarker für eine myokardiale Nekrose sind: kardiales Troponin I und T (cTnI, cTnT), die MB-Fraktion der Creatinkinase (CK-MB) und Myoglobin.

Diese kardialen Nekrosemarker zeigen wichtige Unterschiede in den diagnostischen Leistungsmerkmalen (Tabelle 3) und ihrem kinetischen Profil (Abbildung 3).

Da die Bestätigung eines akuten MI wichtig für die Prognose und die Therapiewahl ist, ist die Messung von kardialen Nekrosemarkern bei allen Patienten mit Verdacht auf ACS angezeigt^(14,15,16):

- **kardiales Troponin ist der bevorzugte kardiale Nekrosemarker**
- CK-MB ist eine akzeptable Alternative wenn cTn nicht zur Verfügung steht.

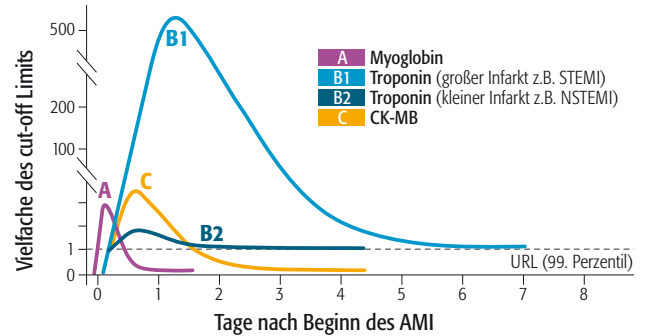


Abbildung 3: Zeitliches Profil von kardialen Nekrosemarkern nach einem akuten Myokardinfarkt⁽¹³⁾.

Biomarker-Konzentrationen sind als Vielfaches des cut-offs einer AMI dargestellt, d.h. jede Messung überschreitet das 99. Perzentil der normalen Referenzpopulation (URL = Grenzwert). Troponin zeigt einen geringen Anstieg über den URL bei kleinen Infarkten (typisch bei STEMI), jedoch können bei einem großen Infarkt Werte von 20 bis 50 mal des Grenzwertes überstiegen werden (typisch bei STEMI).

Tabelle 3: Werte der kardialen Nekrosemarker⁽¹⁴⁾

MARKER	HERZ-SPEZIFITÄT	ZEITLICHES PROFIL			KLINISCHER NUTZEN	
		DAUER BIS ZUM ERSTEN NACHWEIS	DAUER BIS ZUM SPITZENWERT	DAUER DER ERHÖHUNG	VORTEILE	NACHTEILE
Myoglobin	+	1-3 h	6-7 h	12-24 h	Hohe Sensitivität und NPV. Früher Nachweis eines MI (früher Ausschluss) und Nachweis einer Reperfusion.	Niedrige Spezifität bei Verletzungen von Skelettmuskeln und Nierenversagen. Schnelle Ausscheidung.
CK-MB	+++	3-4 h	24 h	24-36 h	Nachweis eines Reinfarktes. Umfangreiche klinische Erfahrungen, bisheriger „Goldstandard“ für myokardiale Nekrose (beste Alternative wenn cTn Tests nicht verfügbar).	Reduzierte Spezifität bei Verletzungen von Skelettmuskeln. Geschlechtsspezifischer cut-off Wert. Kein früher Marker einer myokardialen Nekrose; Serientestung notwendig, falls erstes Ergebnis normal.
cTnI	++++	3-6 h	24 h	5-10 Tage	Beste Sensitivität und Spezifität. Gegenwärtig der Biomarker der Wahl zum Nachweis von Myokardschäden.	Kein früher Marker einer myokardialen Nekrose; Serientestung notwendig, falls erstes Ergebnis normal. Eingeschränkte Möglichkeit zur Unterscheidung eines Reinfarktes (Serientestung notwendig).
cTnT	++++	3-6 h	24 h	5-14 Tage	Starkes Hilfsmittel bei zur Risikostratifizierung und Therapiewahl. Nachweis eines frischen MI bis zu 2 Wochen.	

CK-MB: Creatinkinase MB-Fraktion; cTn: kardiales Troponin

→ Kardiales Troponin
DER BIOMARKER DER WAHL ZUM NACHWEIS
EINES MYOKARDSCHADENS.

Der Troponin-Komplex besteht aus den 3 Untereinheiten (I, T und C), welche die Kontraktion des Skelett- und Herzmuskels regulieren (Abbildung 4). Im Gegensatz zu Troponin C gibt es **herzspezifische Isoformen von Troponin T und I**. Gegen diese Isoformen wurden spezifische Antikörper hergestellt, welche die Grundlage der weit verbreiteten quantitativen und zuverlässigen kardialen Troponin-Tests (cTn) bilden.

Aufgrund ihrer hohen Sensitivität und der nahezu vollständigen myokardialen Gewebespezifität, sind die cTn-Tests zentraler Bestandteil der Diagnose und Risikoabklärung eines ACS ^(14,15,16).

KARDIALE MUSKELZELLE

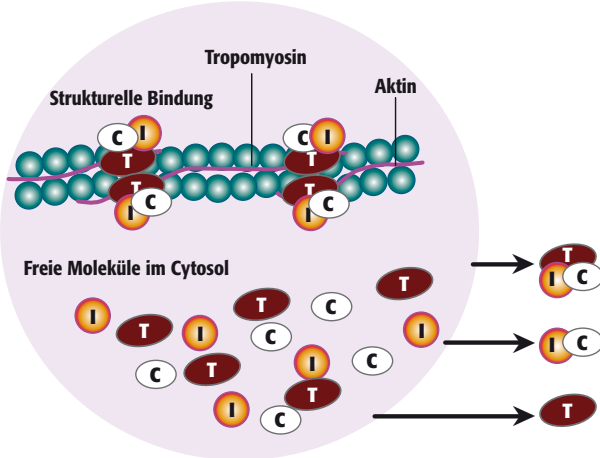


Abbildung 4: Troponin ist ein Marker für Myokardschäden ⁽²⁰⁾
Der Troponin-Komplex ist ausschlaggebend für die kalzium-vermittelte Regulierung der Muskelkontraktion. Es besteht aus den 3 Untereinheiten (Troponin I, T und C) welche strukturell an die Aktin-Filamente gebunden sind. Das Cytosol der Herzmuskelzelle beinhaltet ungebundene Troponine, welche nach der Schädigung in den Kreislauf freigesetzt werden.

Erhöhtes cTn kann nur bei einem akuten MI festgestellt werden, wenn der Nachweis einer myokardialen Ischämie vorliegt (z.B. klinische Symptome und/oder EKG-Abnormalitäten oder Hinweise durch bildgebende Verfahren) ⁽¹⁶⁾.

Der Nutzen von cTn bei der Diagnosestellung eines akuten MI hängt von der Verwendung eines geeigneten cut-off Wertes und dem Zeitpunkt der Messung ab (Tabelle 4).

Tabelle 4: Diagnose eines akuten MI: Gründe für den Einsatz von cTn ^(14,16)

KRITERIEN	EMPFEHLUNGEN
Entscheidungsebene eines MI	Das 99. Perzentil* der normalen Referenzpopulation (URL = oberer Grenzwert)**
Testgenauigkeit	Die optimale Genauigkeit des oberen Grenzwertes sollte bei $\geq 10\%$ liegen (gesamt VK)*
Zeitpunkt der Messung	Bei Aufnahme und 6 h später Nach 12-24 h (falls frühere Messungen normal und klinischer Verdacht auf einen MI hoch)

* siehe auch „Häufig gestellte Fragen“, Seite 22, für weitere Informationen.
** Der aktuelle Wert des URL ist abhängig von dem jeweilig verwendeten Test. Der 1x URL cut-off gilt bei einem MI aufgrund eines vorhergehenden koronaren Ereignisses der häufigsten Form. Höhere cut-off Level deuten auf einen MI hin mit perkutaner Koronarintervention (PCI, cut-off ist 3xURL) und Verschluss eines koronaren Arterien-Bypasses. (CABG, cut-off ist 5xURL)

Ein erhöhter cTn ist spezifisch für einen kardialen Schaden, jedoch nicht für eine koronare Herzerkrankung und kann auch ohne ein ACS erhöht sein (Tabelle 5).

Tabelle 5: Gründe für einen erhöhten cTn Wert ohne Vorliegen einer ACS ^(16, 20)

Bedarfsischämie	<ul style="list-style-type: none"> • Kritisch kranker Patient (Beatmungspatient, Sepsis) • Arrhythmien • Aortendissektion
Myokardiale Ischämie	<ul style="list-style-type: none"> • Hämorrhagie oder ischämischer Schlaganfall
Direkter myokardialer Schaden	<ul style="list-style-type: none"> • Trauma wie Herzoperation, Ablation, Schrittmacher, etc. • Rhabdomyolyse • Medikamententoxizität (Chemotherapie) • Kardial infiltrative Erkrankungen • Entzündungen (Myokarditis, Perikarditis)
Myokardiale Belastung	<ul style="list-style-type: none"> • Herzinsuffizienz • Lungenembolie • Schwerer Lungenhochdruck • Extreme Belastung
Nierenversagen	

Akute Herzinsuffizienz

Definition und Klassifikation

Herzinsuffizienz (HI) ist ein komplexes klinisches Syndrom, bei dem die Pumpfunktion des Herzens nicht ausreichend ist (**ventrikuläre Dysfunktion**), um den Anforderungen von Vitalsystemen und Körpergeweben zu genügen. Eine vereinheitlichte und praktikable Definition einer HI wurde kürzlich von der ESC veröffentlicht (Tabelle 6).

Viele beschreibende Begriffe werden genutzt, um eine Herzinsuffizienz zu charakterisieren und zu klassifizieren.

- **VORÜBERGEHENDE ANZEICHEN**
Akute oder **chronische** stabile HI.
- **LINKSVENTRIKULÄRE AUSWURFFRAKTION (LVEF)**
Systolische (LVEF < 40 %) oder **diastolische** HI (z.B. HI mit normaler Auswurffraktion, LVEF > 40 – 50 %). Diese sind nicht stark ausgeprägt und die meisten Patienten weisen beides auf. Die diastolische HI ist bei Frauen und älteren Patienten weiter verbreitet.
- **LAGE**
Rechtsseitige HI (Stauung in systemischen Venen, die ein peripheres Ödem oder Hepatomegalie verursacht) oder **linksseitige** HI (am häufigsten, Stauung in pulmonalen Venen, die ein Lungenödem verursacht).

Die Schwere einer HI wird allgemein mit Hilfe der NYHA Klassifikation bestimmt, die auf Symptomen und Belastungskapazitäten basiert. (Tabelle7).

Tabelle 6: ESC Definition einer Herzinsuffizienz ⁽²¹⁾

Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom bei Patienten die folgende Anzeichen aufweisen:	
Typische Symptome bei Herzinsuffizienz	Atemlosigkeit im Ruhezustand oder bei Belastung Erschöpfung Müdigkeit Schwellung der Fußgelenke
UND	
Typische Anzeichen bei Herzinsuffizienz	Tachykardie Tachypnoe Rasselgeräusche in der Lunge Pleuraerguss Erhöhter Jugularvenendruck Peripheres Ödem Hepatomegalie
UND	
Objektiver Hinweis auf eine strukturelle und funktionale Abnormalität des Herzens im Ruhezustand	Herzvergrößerung Drittes Herzgeräusch Herzgeräusch Abnormalität beim EKG Erhöhte Konzentration der natriuretischen Peptide

Tabelle 7: Schwere der Herzinsuffizienz: die NYHA Klassifikation ⁽²¹⁾

NYHA KLASSE	DEFINITION
Klasse I	- Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. - Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung. - Rhythmusstörungen.
Klasse II	- Leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. - Keine Beschwerden in Ruhe. - Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen oder Atemnot.
Klasse III	- Beträchtliche Einschränkung bei körperlicher Aktivität - Keine Beschwerden in Ruhe, jedoch geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen oder Atemnot.
Klasse IV	- Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. - Beschwerden verstärken sich bei körperlicher Anstrengung.

NYHA: New York Heart Association

Pathophysiologie

Zeichen und Symptome

HI ist eine fortschreitende und chronische Erkrankung, die sich im Laufe der Zeit verschlechtert. Die HI wird durch fortschreitende Verformung des Herzens hervorgerufen, einem Prozess, welcher die Größe und Form des Herzens verändert und anschließend die **Funktion der Herzkammern beeinträchtigt**:

- **Systolische HI:** Ausdünnung und Schwächung der Herzkammerwände führt zu einer verminderten Kapazität des Blutausstosses. (reduzierte Auswurfraction)
- **Diastolische HI:** Verdickung und Versteifung der Herzkammerwände durch Hypertrophie führt zu einer beeinträchtigten Entspannungsphase (erhaltene Auswurfraction).

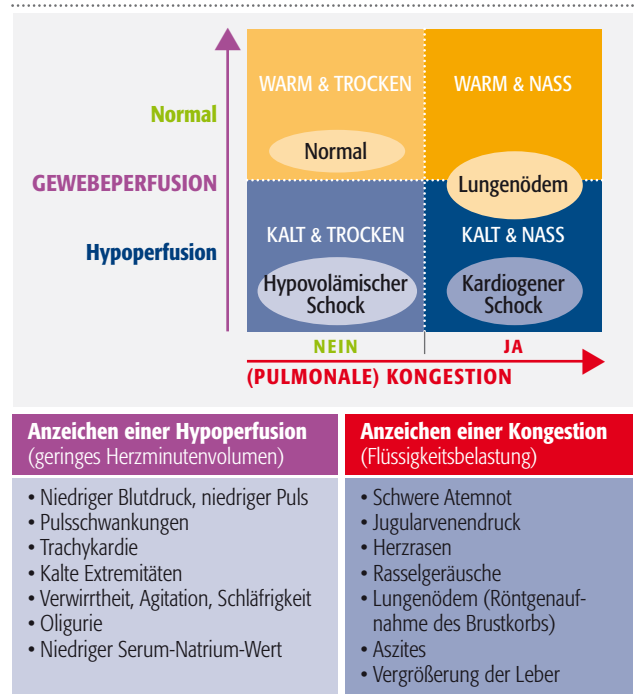
Jede strukturelle oder funktionale Störung, die die Herzmuskelfunktion negativ beeinflusst, kann zu einer HI führen. Koronare Herzerkrankungen sind die Hauptursache bei etwa 70 % der Patienten mit HI⁽²¹⁾.

Eine akute HI rührt entweder von einer akuten Dekompensation eines vorausgegangenen, dauerhaft chronischen HV (ADSHF, 63 %) oder einem neu erworbenen HV (37 %) (22). Die Gründe und Ursachen sind in Tabelle 8 aufgeführt. ACS ist die häufigste Ursache eines neu erworbenen HI, wohingegen Nichteinhaltung der Therapie der Hauptgrund für eine ADCHF ist (22).

Tabelle 8: Gründe und Ursachen für ein akutes Herzversagen⁽²¹⁾

Ischämische Herzerkrankung	ACS Komplikationen eines akuten MI
Herzklappenerkrankung	Herzklappenstenose Regurgitation Endokarditis Aortendissektion
Myopathie	Postapartale Kardiomyopathie Akute Myokarditis
Bluthochdruck/Arrhythmie	
Kreislaufversagen	Sepsis Anämie Lungenembolie
Dekompensation einer bereits bestehenden chronischen HI	Mangelnde Einhaltung der Therapie Volumenüberlastung Infektionen (insbesondere Pneumonie) zerebrovaskulärer Anfall Operation Nierenversagen Asthma, COPD Drogen- und Alkoholmissbrauch

- Patienten mit akuter HI weisen ein verändertes hämodynamisches Profil auf, welches sich durch Stauungen („nass“) und Hypoperfusion („kalt“) manifestiert (Abbildung 5).
- Atemnot ist das häufigste, aber nicht einzige Symptom einer akuten Herzinsuffizienz (Tabelle 9).
- Häufige Komorbidität bei akuter HI, koronare Herzerkrankungen, Bluthochdruck, Vorhofflattern, Diabetes, Herzklappenerkrankungen, Anämie, COPD und Nierenversagen miteinbezogen⁽²²⁾.



- Anzeichen einer Hypoperfusion**
(geringes Herzminutenvolumen)
- Niedriger Blutdruck, niedriger Puls
 - Pulsschwankungen
 - Tachykardie
 - Kalte Extremitäten
 - Verwirrtheit, Agitation, Schläfrigkeit
 - Oligurie
 - Niedriger Serum-Natrium-Wert

- Anzeichen einer Kongestion**
(Flüssigkeitsbelastung)
- Schwere Atemnot
 - Jugularvenendruck
 - Herzrasen
 - Rasselgeräusche
 - Lungenödem (Röntgenaufnahme des Brustkorbs)
 - Aszites
 - Vergrößerung der Leber

Abbildung 5: Hämodynamisches Profil des akuten HV⁽²¹⁾

Klinische Klassifizierung unter Berücksichtigung des hämodynamischen Profils (modifizierte Forrester-Klassifizierung)

Tabelle 9: Ursachen einer Atemnot

KARDIOVASKULÄR	NICHT- KARDIOVASKULÄR
KARDIAL <ul style="list-style-type: none"> • Herzversagen • ACS • Signifikante Herzklappenerkrankung • Arrhythmie (besonders Vorhofflattern) • Konstriktive Perikarditis/kardiale Tamponade • Restriktive Kardiomyopathie 	RESPIRATORISCH <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie • Asthma • COPD • Pneumothorax • Pleuraerguss • Blockade der oberen Atemwege • Pneumonitis/Lungenfibrose
NICHT-KARDIAL <ul style="list-style-type: none"> Lungenembolie Pulmonale Hypertension 	ANDERE <ul style="list-style-type: none"> • Anämie • Schilddrüsenfunktionsstörung • metabolisch, z.B. Azidose • Brustbeschwerden (pleuritisch, muskuloskeletal) • Skelett-Abnormalitäten • neuromuskulär (Diaphragmaschwäche) • Anxie/psychogen



Diagnose und Risikostratifizierung

ALGORITHMUS ZUR ENTSCHEIDUNGSFINDUNG

Es ist schwierig, eine akute Herzinsuffizienz zu diagnostizieren, da es hierfür viele verschiedene und oft unspezifische klinische Symptome (Atemnot, Brustschmerzen, Erschöpfung, Husten) gibt. Die Diagnose basiert deshalb auf der kombinierten Betrachtung der Patientenhistorie und körperlichen Untersuchung, EKG, Röntgenaufnahme des Brustkorbs, Echokardiographie und Laborauswertungen, einschließlich natriuretischen Peptiden. (Abbildung 6)

Eine genaue und frühe Diagnose ist unerlässlich, um die passende Therapie zu finden und die Überlebensrate zu verbessern. Neben der Ermittlung von Anwesenheit und Typs der HI, basiert der medizinische Entscheidungsfindungsprozess außerdem auf dem kompletten Verständnis, der zugrundeliegenden Ätiologie, dem hämodynamischen Profil und dem Stadium bzw. der Schwere⁽²¹⁾.

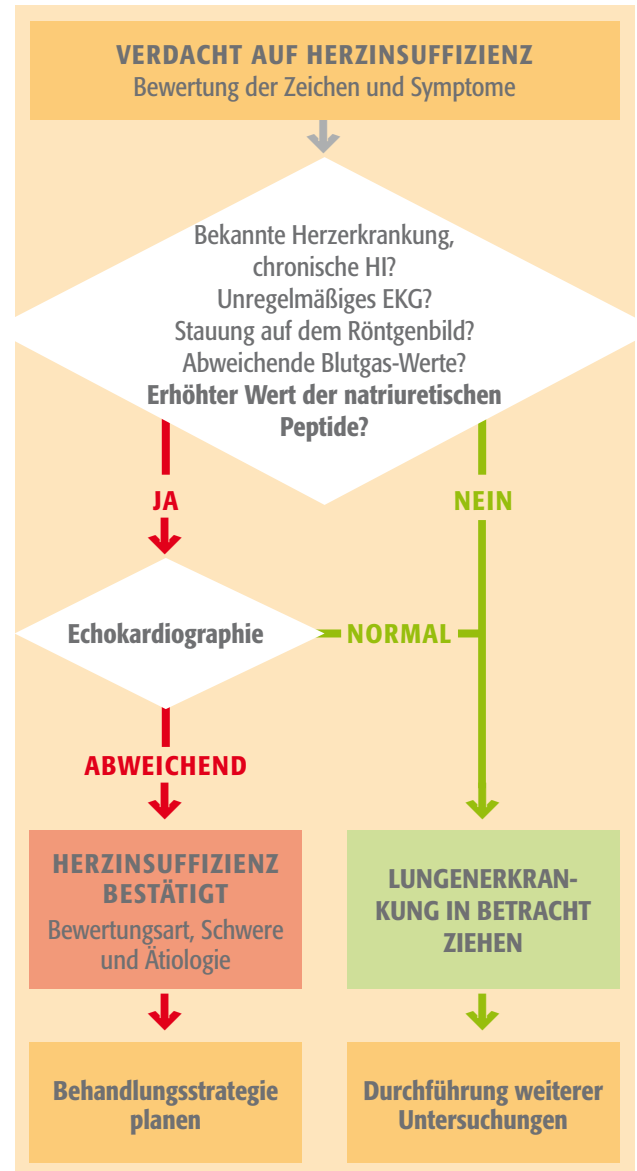


Abbildung 6: Bewertung bei Verdacht auf akute HI (ESC Richtlinien)⁽²¹⁾

Natriuretische Peptide

BIOMARKER FÜR DIE BELASTUNG
DER HERZMUSKELZELLEN

Die Familie der natriuretischen Peptide besteht aus 3 Peptiden: atriales natriuretisches Peptid (ANP), Brain (oder B-Type) natriuretisches Peptid (BNP) und C-Type natriuretisches Peptid (CNP). Diese Neurohormone werden bei haemodynamischem Stress ausgeschüttet und sind erforderlich für die Steuerung der intravaskuläre Volumen Homöostase^(23,24).

BNP wird von der Herzkammer ausgeschüttet, in geringerer Menge auch vom Vorhof und tritt im Blut nach Aufspaltung des Precursor-Moleküls proBNP auf. Diese Aufspaltung bewirkt zusätzlich die Ausschüttung von NT-proBNP, dem N-terminalen Gegenstück (Abbildung 7). Deshalb sind die Blutwerte beider Moleküle bei einer HI erhöht.

BNP und NT-pro BNP Tests besitzen **ähnliche klinische Leistungsmerkmale** und ihr Spiegel steht im Verhältnis zueinander⁽²⁵⁾.

- Unterschiedliche cut-off Werte von BNP und NT-proBNP sind in Gebrauch.
- Absolute Werte von BNP und NT-proBNP sind nicht austauschbar.

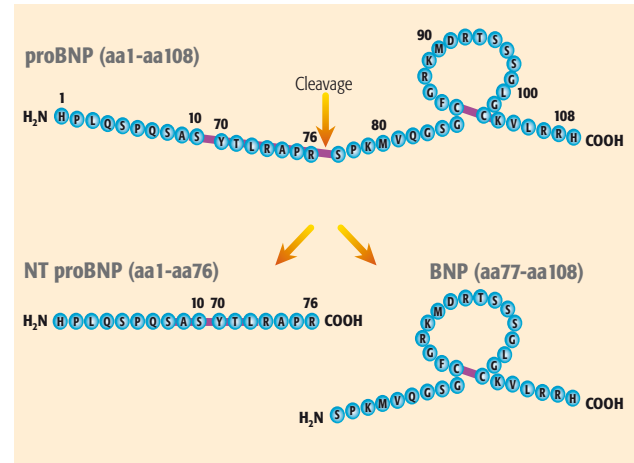


Abbildung 7: Ausschüttung von BNP und NT-proBNP⁽²⁴⁾

BNP und NT-proBNP sind quantitative Marker von kardialer Belastung, die nach Aufspaltung des Precursor-Proteins proBNP ins Blut ausgeschüttet werden.

Tabelle 10: Eigenschaften des B-Type natriuretischen Peptides⁽²⁴⁾

MERKMALE	BNP	NT-proBNP
Biologisch aktiv	Ja	Nein
Hormonfragment	C-Terminus (proBNP 77-108) 32 Aminosäuren	T-Terminus (proBNP 1-76) 76 Aminosäuren
Halbwertszeit (min)	20	60-120
In vitro Probenstabilität bei Raumtemperatur	4 Stunden	> 3 Tage
Probenart	Vollblut, Plasma (EDTA)	Plasma (Heparin) oder Serum
Messbereich des Tests (pg/mL)	5 – 5.000	20 – 25.000 *

* VIDAS® NT-proBNP (bioMérieux)

→ **NT-proBNP**
zur Beurteilung einer HI bei Patienten mit akuter Atemnot

Die Messung des B-Type natriuretischen Peptides wird in vielen Richtlinien als Bestandteil zur erfolgreichen Diagnosestellung bei HI befürwortet^(6,21,26). Das ist vor allem wichtig bei der Beurteilung von Patienten mit akuter Atemnot in der Notaufnahme, wo NT-proBNP bei HI sowohl als Ausschlusstest, als auch als Bestätigung eingesetzt wird (Abbildung 8).

NT-proBNP ist hoch sensitiv und spezifisch zur Diagnose oder zum Ausschluss einer akuten HI. Es ist ein wichtiges und kosteneffizientes, zusätzliches Mittel für den Kliniker zur Diagnose und der weiteren Vorgehensweise bei der Behandlung von Patienten mit akuter Atemnot⁽²⁶⁾. Der NT-proBNP Wert muss in Verbindung mit einer genauen Historie und körperlichen Untersuchung des Patienten interpretiert werden, da der Wert auch erhöht sein kann, wenn keine HI vorliegt (Tabelle 11).

Tabelle 11: Erhöhtes NT-proBNP bei Abwesenheit einer HI⁽²⁷⁾

- **Herzmuskelerkrankung**
(z.B. Myokarditis, Kardiomyopathie, Amyloidose)
- **Herzklappenerkrankung**
(z.B. Aorten-/Mitralstenose und Regurgitation)
- **Arrhythmie** (arterielle Fibrillation)
- **Akutes Koronarsyndrom**
- **Schlaganfall**
- **Lungenembolie**
- **Chronische Lungenerkrankung**
(z. B. COPD, lungenarterieller Bluthochdruck)
- **Anämie**
- **Nierenversagen**
- **Diabetes Mellitus**
- **Ernste Erkrankungen** (z.B. Sepsis, Verbrennungen, ARDS)

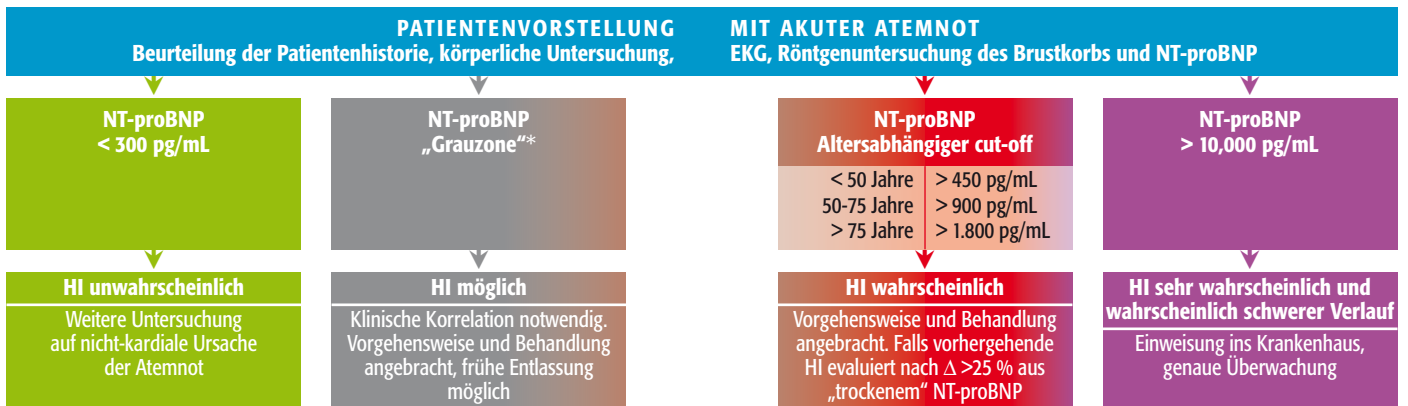


Abbildung 8: NT-proBNP Evaluation und Vorgehensweise bei ED Patienten mit akuter Atemnot⁽²⁶⁾

* Der Bereich zwischen dem Ausschluss-cut-off (< 300 pg/ml) und dem Bestätigungscut-off (altersangepasst) bezeichnet man als „Grauzone“.

Bei diesem kosteneffektiven und klinisch validierten Algorithmus (International NT-proBNP Consensus Panel) wird ein einzelner cut-off Wert von 300 pg/ml zum Ausschluss eingesetzt, wohingegen altersangepasste cut-off Werte bei der Bewertung einer HI angewendet werden.

Ein NT-proBNP Wert innerhalb der Grauzone **sollte nicht ignoriert werden**, da er, im Vergleich zu NT-proBNP Werten unter dem Ausschluss-cut-off mit einer **schlechteren Prognose** verbunden ist. Lesen Sie für weitere Informationen auch Seite 25, „Häufig gestellte Fragen“.

Häufig gestellte Fragen

Kardiales Troponin und ACS

Welches ist die optimale cTn Entscheidungsgrenze bei einem Myokardinfarkt (z.B. was ist der Unterschied zwischen dem 99. Perzentil der normalen Referenzpopulation und dem 10 % VK Limit)?

Entsprechend der Allgemeindefinition eines Myokardinfarktes wird das 99. Perzentil der normalen Referenzpopulation als Entscheidungsgrenze empfohlen⁽¹⁶⁾. Weiterhin sollte die optimale Genauigkeit (Gesamt-Variationskoeffizient) für dieses Level bei $\leq 10\%$ liegen⁽¹⁶⁾.

Trotzdem liegt für die meisten cTn-Tests die niedrigste Konzentration mit einem Gesamt-VK von 10 % über der 99. Perzentil Empfehlung. Deshalb haben Experten in der Vergangenheit vorgeschlagen, als akzeptablen alternativen Entscheidungswert den höheren 10 % VK-Wert anzuwenden⁽²⁹⁾. Diese Ansicht ist jedoch veraltet und abgesehen vom Gesamt-VK beim 99. Perzentil-Wert ist heute der 99. Perzentil-Wert allein als Entscheidungslimit eines MI empfohlen⁽³⁰⁾.

Mittlere cTn Werte (z.B. über dem 99. Perzentil jedoch unter dem 10 % VK-Limit) haben prognostischen Wert und sollte nicht unberücksichtigt bleiben (Abbildung 9)^(31,32).

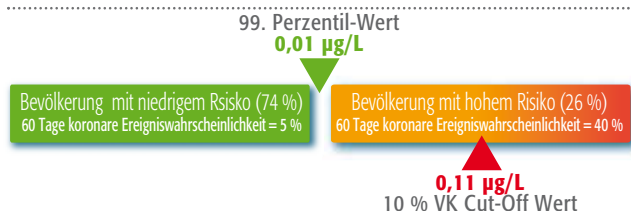


Abbildung 9: VIDAS[®]Troponin I Ultra (bioMérieux) 99. Perzentil und Vorhersage von koronaren Ereignissen⁽³²⁾

In einer Gruppe von Patienten mit Verdacht auf ACS (n=302) wurden bei der Aufnahme cTn Werte auf dem VIDAS System gemessen. Patienten mit cTnI über dem 99. Perzentil (26 %) zeigten ein 9-fach höheres Risiko für ungünstige kardiale Ereignisse (MI oder Tod) innerhalb von 60 Tagen⁽³²⁾.

Was ist der klinische Einfluss der neuen Generation von ultra-sensitiven cTn-Tests?

Die neue Generation von cTn-Tests ermöglicht den Nachweis von niedrigeren Konzentrationen mit höherer Präzision⁽³³⁾. Mit diesen neueren Tests kann ein cTn-Anstieg bereits innerhalb von 2 Stunden nach Eintreten der Symptome nachgewiesen werden. Der frühere Nachweis einer myokardialen Nekrose durch den neueren cTn-Test könnte, durch früheren Übergang zu einer invasiven Strategie oder frühzeitiger Entlassung, Kosten einsparen und die Patientenversorgung verbessern⁽³⁴⁾.

Andererseits kann die verbesserte Sensitivität des Tests auch zu einem Anstieg der Patientenzahl mit leicht erhöhter cTn-Konzentration aufgrund geringer Myokardschäden, die nicht unbedingt ischämischen Ursprungs sind, führen. Derzeit bestätigt sich immer häufiger, dass diese geringe, vorher nicht nachweisbare Erhöhung von cTn, in verschiedenen Bevölkerungsgruppen, einschließlich der Normalbevölkerung und Patienten mit Herzversagen und/oder dauerhaften koronaren Arterienerkrankungen, sichtbar werden⁽³⁴⁾.

Kann es zu falsch-negativen cTn-Ergebnissen kommen?

Um einen Myokardinfarkt zu diagnostizieren, ist es wichtig, Seriemessungen von cTn durchzuführen, da die erste Messung nach der Aufnahme noch negativ sein kann, wenn sich der Patient bereits frühzeitig nach Beginn der Symptome vorstellt^(14,16). Analytische falsch-negative Ergebnisse können bei Anwesenheit von zirkulierenden Troponin Antikörpern auftreten⁽³⁵⁾.

Kann es auch zu falsch-positiv Ergebnissen kommen?

Analytische falsch-positive Ergebnisse können bei Anwesenheit von potentiellen Störfaktoren wie heterophilen Antikörpern oder Rheumafaktoren gemessen werden⁽²⁰⁾. Medizinisch falsch-positive Ergebnisse bei Abwesenheit eines ACS können viele Ursachen haben (Tabelle 5). Trotzdem ist der Ausdruck „falsch-positiv“ missverständlich, da sogar ohne eine kardiale Ischämie, erhöhtes cTn in Verbindung mit einer ungünstigen Prognose steht⁽³⁶⁾.

Eine cTn-Serientestung ist notwendig, um ein akutes koronares Ereignis von anderen chronischeren Situationen zu unterscheiden, welche durch ein typisches Anstiegs- und Abfalldiagramm gekennzeichnet sind⁽³³⁾. Änderungen von $\geq 20\%$ bei cTn werden als signifikant angesehen^(14,16).



Was ist der Unterschied zwischen cTnI und cTnT?

cTnI und cTnT sind **gleich effektiv** bei der **Diagnose und Prognose eines ACS** ^(14,16). Es gibt nur einen Hersteller von cTnT-Tests, wohingegen cTnI-Tests von mehreren Lieferanten mit unterschiedlichen Standards und Antikörpern verfügbar sind. Deshalb sollten cTnI-Testsergebnisse unterschiedlicher Methoden nicht miteinander verglichen werden ⁽³⁷⁾. Es gibt unterschiedliche Abwehrreaktionen und der Anstieg von cTnT dauert länger an (2 Wochen) als bei cTnI (1 Woche) ⁽¹⁴⁾.

Nierenversagen führt häufiger zu einem Anstieg von cTnT als cTnI ⁽³⁸⁾.

Sind cTn-Messung für Patienten der Intensivstation nützlich?

Kardiale Ereignisse sind auf der Intensivstation häufig und kardiale Biomarker liefern **zusätzliche Informationen für Patienten in kritischem Zustand** ⁽³⁹⁾. Erhöhtes cTn wird gelegentlich bei solchen Patienten beobachtet und steht in Assoziation mit erhöhter Mortalität und der Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation ⁽⁴⁰⁾. Trotzdem ist ein alleiniger Anstieg bei cTn nicht nur die Ursache eines MI bei kritisch kranken Patienten, da der Wert auch bei Situationen wie Nierenversagen, Sepsis, Trauma, Herzversagen und Entzündungen erhöht ist. (siehe Tabelle 5, Seite 11)

Welches ist der Nutzen kombinierter Messungen von cTn und NT-proBNP bei ACS?

Bei Patienten mit Verdacht auf ACS und einem normalen cTn-Wert, sind Risikostratifizierungen weniger genau, weil sie sich nur auf klinische und EKG Variable verlässt. Da NT-proBNP **unabhängige prognostische Informationen** vom cTn-Status liefert, wurde diese Bewertung bei ACS Patienten empfohlen ^(14,41). Das ist besonders bei Patienten mit **Verdacht auf ACS und normalen cTn-Werten** wichtig, wohingegen **NT-proBNP > 474pg/ml** Einzelpersonen mit **hohem Risiko** unterscheiden konnte ⁽⁴²⁾.

Trotz der zahlreichen verschiedenen Werte besitzen BNP und NT-proBNP im Allgemeinen die **gleichen diagnostischen und prognostischen Eigenschaften** ⁽²⁵⁾. In direkten Vergleichsstudien wurde jedoch NT-proBNP als **genauer**, bei milder HI ⁽⁴³⁾ und HI mit erhaltener Auswurfraction ⁽⁴⁴⁾, bezeichnet.

Der Hauptunterschied sind die präanalytischen Eigenschaften, die NT-proBNP als zweckmäßigeren Tests für klinische Laboratorien begünstigen ⁽⁴⁵⁾:

- Gutes Gleichgewicht der Ergebnisse, da die verschiedenen NT-proBNP-Tests auf dem Markt alle auf den selben Antikörpern basieren.
- Bessere Probenstabilität bei unterschiedlichen Temperaturen und breiterer Dynamikbereich aufgrund der längeren Halbwertszeit.
- Ausgezeichnete Genauigkeit bei automatisierten Systemen.

Wie wichtig ist NT-proBNP in der „Grauzone“?

NT-proBNP-Werte zwischen dem Ausschluss- und Bestätigungs- cut-off Wert bei HV in der Notaufnahme weisen auf einen mittleren Wert oder eine „Grauzone“ hin (siehe Abbildung 8). Bei der ICON Studie wurde diese „Grauzone“ bei 17 % der dyspnoischen Patienten beobachtet, bei 54 % von diesen wurde als Ursache eine HI diagnostiziert ⁽²⁸⁾. Grauzonepatienten haben normalerweise einen milden Verlauf einer HI mit verhältnismäßig kurzen Auswirkungen. Trotzdem sollte ein NT-proBNP-Wert innerhalb der Grauzone nicht ignoriert werden, da es im Vergleich zu einem NT-proBNP-Wert unter dem Ausschluss-cut-off mit schlimmeren Ereignissen verbunden ist ⁽²⁸⁾.

Gibt es Störfaktoren, die den Nutzen von NT-proBNP zur HV-Diagnose bei Patienten der Notaufnahme beeinträchtigen können?

Komorbide Zustände, wie ein COPD, Nierenversagen, Fettleibigkeit, Diabetes mellitus und Herzflimmern, werden gelegentlich bei Patienten mit einer Atemnot in der Notaufnahme beobachtet. In Abwesenheit eines HV können diese Zustände in erhöhte oder gesenkte (bei Fettleibigkeit) NT-proBNP-Level resultieren. Der Einfluss dieser Faktoren auf die diagnostische Genauigkeit von NT-proBNP bei HI wurde in der PRIDE und ICON Studie untersucht ^(46,47,48,49,50).

Mit Ausnahme von Herzflimmern beeinflussen alle diese Zustände die Genauigkeit der Diagnostik von NT-proBNP nicht und es sind keine Änderungen bei den empfohlenen, altersangepassten cut-off-Werten notwendig.

NT-proBNP und Herzinsuffizienz

Was ist der Unterschied zwischen BNP und NT-proBNP?

BNP und NT-proBNP beziehen sich entsprechend auf die C-terminal und N-terminal Spaltprodukte von proBNP. Aufgrund des Unterschieds in der Aufspaltung hat NT-proBNP eine längere Halbwertszeit ⁽²³⁾.



Kann es zu falsch-negativen oder falsch-positiven NT-proBNP-Ergebnissen kommen?

Trotz schwerer Symptome kann es vorkommen, dass NT-proBNP nicht erhöht ist, wenn die HI aufgrund eines Rückflusses aus der linken Herzkammer, wie bei einer **Mitralstenose oder einer akuten mitralen Regurgitation**, verursacht wird (25). NT-proBNP bleibt ebenfalls relativ niedrig bei Patienten, die abrupt entstehende Symptome (>1 Stunde) einer HI vorweisen, ein seltener Zustand, der in Verbindung mit einem plötzlichen pulmonalen Ödem steht. Trotzdem ist NT-proBNP bei vielen anderen Situationen erhöht (siehe Tabelle 11, Seite 21), der Ausdruck „falsch-positiv“ missverständlich, denn sogar ohne HI ist erhöhtes NT-proBNP verbunden mit gesundheitsschädigenden Auswirkungen (27).

Welches ist der beste Zeitpunkt für eine NT-proBNP-Messung?

Der Zeitpunkt der initialen NT-proBNP-Messung bei Patienten mit Verdacht auf HI in der Notaufnahme ist kritisch, weil verspätete Messungen mit Verzögerungen in der Behandlung und einer erhöhten Sterberate im Krankenhaus in Verbindung gebracht werden (51). Im Weiteren sind Serienmessungen nach 4, 12 und 24 Stunden nach Einweisung hilfreich, um die Diagnose einer akuten HI zu bestätigen (52). Schwankungen beim NT-proBNP-Level sind ebenfalls aussagekräftig für den Verlauf nach der Entlassung aus den Krankenhaus (53).

Kann NT-proBNP zur Therapieführung eingesetzt werden?

Natriuretische Peptid-Spiegel sind üblicherweise durch die Behandlung mit Diuretika, ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptorblockern, Aldosteron-Antagonisten und kardialer Resynchronisationstherapie reduziert (25). Ebenso sind Schwankungen bei NT-proBNP über Monate bezeichnend für die Auswirkungen einer HI (54). Das bedeutet, dass NT-proBNP hilfreich sein könnte, in ausgewählten Fällen die Therapie zu führen. Trotzdem gibt es keine Übereinstimmung unter den Gutachten (unterschiedliche Ergebnisse von kleinen, kontrollierten Versuchen) und eine zugeschnittene Therapie, um ein gewünschtes NT-proBNP-Level zu erreichen, wird derzeit nicht garantiert (6,25).

Gibt es einen Nutzen für die NT-proBNP-Messung auf der Intensivstation?

Da erhöhtes NT-proBNP nicht spezifisch für HI ist und durch eine Vielzahl von kardialen und nicht-kardialen Situationen, die allgemein auf der Intensivstation auftreten, beeinflusst werden kann, ist die Diagnosegenauigkeit bei linksseitigem Herzflimmern beeinträchtigt (55).

Auf der Intensivstation kann NT-proBNP als allgemeiner Marker für kardiale Dysfunktion genutzt werden, um kardiogene und nicht-kardiogene pulmonale Ödeme zu unterscheiden und als Hilfestellung zur Bestimmung des richtigen Zeitpunkts zur Extubation (25,56).

Gibt es Einsatzmöglichkeiten für NT-proBNP beim Allgemeinarzt?

Der Nachweis von HI im Frühstadium bei Patienten könnte den Anstoß zu Präventionsmaßnahmen geben. Diese Patienten sind aufgrund der heimtückischen Zeichen und Symptome schwierig zu diagnostizieren. Trotzdem NT-proBNP diese größtenteils asymptomatische Patientengruppe erkennen kann, ist es noch nicht zum großflächigen Bevölkerungsscreening empfohlen (57). Dennoch ist das gezielte Screening von symptomatischen Patientengruppen (z.B. Diabetes, Bluthochdruck, ...) wertvoll.

Im Vergleich zum NT-proBNP-Wert bei Patienten mit akuter HI auf der Notaufnahme, werden bei Patienten mit chronischer HV niedrigere Werte erwartet.

Hierfür werden folgende cut-off-Werte für die Allgemeinmedizin empfohlen (58):

ALTER (Jahre)	NT-proBNP (pg/mL)	INTERPRETATION
< 75 ≥ 75	< 125 < 450	HI unwahrscheinlich Weitere Untersuchung nach nicht-kardialen Ursachen.
< 75 ≥ 75	≥ 125 ≥ 450	Linksventrikuläre Dysfunktion möglich Weitere Untersuchungen notwendig.

Somit kann der Hausarzt mit NT-proBNP signifikante kardiale Erkrankungen bei Patienten ausschließen.

Gibt es einen Nutzen für kombinierte Messungen von cTn und NT-proBNP bei HV?

NT-proBNP und cTn, können Patienten mit HI und einem erhöhten Risiko für einen ungünstigen Verlauf identifizieren (6). Erhöhtes cTn ist nicht ungewöhnlich bei HI und bietet prognostische Informationen bei Patienten, die mit akutem dekompensierten Herzversagen ins Krankenhaus kommen (59). Die Kombination von NT-proBNP und cTn ist noch wirksamer und bei Patienten mit akuter HI in der Notaufnahme wurde die höchste Sterberate beobachtet, wenn beide Marker erhöht waren (60). Der therapeutische Ansatz für diese Patienten wurde derzeit noch nicht erprobt.

Literatur

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006; 367: 1747-57.
2. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics – 2008 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008; 117: e25-146.
3. Scholte op Reimer WJM, Gitt AK, Boersma E, Simoons ML (eds.). *Cardiovascular Diseases in Europe. Euro Heart Survey 2006*. European Society of Cardiology, Sophia Antipolis, France.
4. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1610-9.
5. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom et al. Quantifying the heart failure epidemic: Prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1614-9.
6. Tang WH, Francis GS, Morrow DA, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation*. 2007; 116: e99-109.
7. Ekelund U, Nilsson HJ, Frigyesi A, Torffvit O. Patients with suspected acute coronary syndrome in a university hospital emergency department: An observational study. *BMC Emerg Med*. 2002; 2: 1.
8. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 948-54.
9. Nawar EW, Niska RW, Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2005 Emergency Department Summary. Advance Data from Vital and Health Statistics, Number 386, June 29, 2007. National Center for Health Statistics (www.cdc.gov/nchs).
10. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1163-70.
11. Peacock WF. Using the emergency department clinical decision unit for acute decompensated heart failure. *Cardiol Clin*. 2005; 23: 569-88.
12. Forberg JL, Henriksen LS, Edenbrandt L, Ekelund U. Direct hospital costs of chest pain patients attending the emergency department: a retrospective study. *BMC Emerg Med*. 2006; 6: 6.
13. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 1-11.
14. Morrow DA, Cannon CP, Jesse JL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007; 115: e356-75.
15. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007; 28: 1598-660.
16. Thygesen K, Alpert JS, White HD et al. Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007; 116: 2634-53.
17. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 348: 933-40.
18. Gupta A, Sabatine MS, O'Gara PT, Lilly LS. Acute coronary syndromes. In: *Pathophysiology of heart disease. A collaborative project of medical students and faculty*, 3rd edition. Lilly LS (ed). Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2003.
19. Yan AT, Yan RT, Tan M, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. *Eur Heart J*. 2007; 28: 1072-8.
20. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart*. 2006; 92: 987-93.

21. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008; 29: 2388-442.
22. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): A survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2725-36.
23. Martinez-Rumayor A, Richards M, Burnett JC, Januzzi JL. Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol*. 2008; 101 (Suppl.): 3A-8A.
24. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 2357-68.
25. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10: 824-39.
26. Januzzi JL, Chen-Tournoux AA, Moe G. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms. *Am J Cardiol*. 2008; 101 (Suppl.): 29A-38A.
27. Baggish AL, van Kimmenade RR, Januzzi JL. The differential diagnosis of an elevated amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide level. *Am J Cardiol*. 2008; 101 (Suppl.): 43A-48A.
28. van Kimmenade RR, Pinto YM, Bayes-Genis A, et al. Usefulness of intermediate amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure. *Am J Cardiol*. 2006; 98: 386-90.
29. Apple FS, Wu AH, Jaffe AS. European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: How to use existing assays clinically and for clinical trials. *Am Heart J*. 2002; 144: 981-6.
30. Apple FS, Parvin CA, Buechler KF, et al. Validation of the 99th percentile cutoff independent of assay impedance (CV) for cardiac troponin monitoring for ruling out myocardial infarction. *Clin Chem*. 2005; 51: 2198-200.
31. Kontos MC, Shah R, Fritz LM, et al. Implication of different cardiac troponin I levels for clinical outcomes and prognosis of acute chest pain patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 958-65.
32. Apple FS, Smith SW, Pearce LA, et al. Use of the bioMérieux VIDAS[®] Troponin I Ultra assay for the diagnosis of myocardial infarction and detection of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta*. 2008; 390: 72-5.
33. Wu AH, Jaffe AS. The clinical need for high-sensitivity cardiac troponin assays for acute coronary syndromes and the role for serial testing. *Am Heart J*. 2008; 155: 208-14.
34. White HD. Will new higher-precision troponins lead to clarity or confusion? *Curr Opin Cardiol*. 2008; 23: 202-5.
35. Eriksson S, Hellman J, Pettersson K. Autoantibodies against cardiac troponins. *N Engl J Med*. 2005; 352: 98-100.
36. Alcalai R, Planer D, Culhaoglu A, et al. Acute coronary syndrome vs. nonspecific troponin elevation: Clinical predictors and survival analysis. *Arch Intern Med*. 2007; 167:276-81.
37. Panteghini M. Standardization of cardiac troponin I measurements: the way forward? *Clin Chem*. 2005; 51: 1594-7.
38. Freda BJ, Tang WH, Van Lenthe F, et al. Cardiac troponins in renal insufficiency: Review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:2065-71.
39. McLean AS, Huang SJ, Salter M. Bench-to-bedside review: The value of cardiac biomarkers in the intensive care patient. *Crit Care*. 2008; 12: 215.
40. Lim W, Qushmaq I, Devereaux PJ, et al. Elevated cardiac troponin measurements in critically ill patients. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 2446-54.
41. Omland T, de Lemos JA. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptides in stable and unstable ischemic heart disease. *Am J Cardiol*. 2008; 101 (Suppl.): 61A-66A.
42. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, et al. N-terminal B-type natriuretic peptide assessment provides incremental prognostic information in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values upon admission. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:1188-95.
43. Emdin M, Passino C, Prontera C, et al. Comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP for early diagnosis of heart failure. *Clin Chem*. 2007; 53: 1289-97.



44. O'Donoghue M, Chen A, Baggish AL, et al. The effects of ejection fraction on N-terminal proBNP and BNP levels in patients with acute CHF: Analysis from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *J Card Fail.* 2005; 11 (Suppl.): S9-14.
45. Ordóñez-Llanos J, Collinson PO, Christenson RH. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: Analytic considerations. *Am J Cardiol.* 2008; 101 (Suppl.): 9A-15A.
46. Tung RH, Camargo CA, Krauser D, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide for the diagnosis of acute heart failure in patients with previous obstructive airway disease. *Ann Emerg Med.* 2006; 48: 66-74.
47. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement. Results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 91-7.
48. Bayes-Genis A, Lloyd-Jones D, van Kimmenade RR, et al. Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 400-7.
49. O'Donoghue M, Kenney P, Oestreicher E, et al. Usefulness of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide testing for the diagnosis and prognostic evaluation of dyspneic patients with diabetes mellitus seen in the emergency department (from the PRIDE study). *Am J Cardiol.* 2007; 100: 1336-40.
50. Morello A, Lloyd-Jones DM, Chae CU, et al. Association of atrial fibrillation and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in dyspneic subjects with and without acute heart failure: Results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am Heart J.* 2007; 153: 90-7.
51. Maisel AS, Peacock WF, McMullin N, et al. Timing of immunoreactive B-type natriuretic peptide levels and treatment delay in acute decompensated heart failure: an ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 534-40.
52. Disomma S, Magrini L, Pittoni V, et al. Usefulness of serial assessment of natriuretic peptides in the emergency department for patients with acute decompensated heart failure. *Congest Heart Fail.* 2008; 14 (Suppl.): 21-4.
53. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation.* 2004; 110: 2168-74.
54. Masson S, Latini R, Anand JS, et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 997-1003.
55. Omland T. Advances in congestive heart failure management in the intensive care unit: B-type natriuretic peptides in evaluation of acute heart failure. *Crit Care Med.* 2008; 36 (Suppl.): S17-27.
56. Mueller C. The use of B-type natriuretic peptides in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2007; 35: 2438-9.
57. de Lemos JA, Hildebrandt P. Amino-terminal pro-B-typen natriuretic peptides: testing in general populations. *Am J Cardiol.* 2008; 101 (Suppl.): 16A-20A.
58. Hildebrandt P, Collinson PO. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing to assist the diagnostic evaluation of heart failure in symptomatic primary care patients. *Am J Cardiol.* 2008; 101 (Suppl.): 25A-28A.
59. Peacock WF IV, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2117-26.
60. Sakhuja R, Green S, Oestreicher EM, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and troponin T for prediction of mortality in acute heart failure. *Clin Chem.* 2007; 53:412-20.



Liste der Abkürzungen

ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ADCHF	Akute Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz
ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
ARDS	Schweres Lungenversagen
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CABG	koronare Bypass-Operation
CAD	Erkrankung der Koronararterien
CK-MB	Kreatinkinase MB-Fraktion
CNP	C-Typ natriuretisches Peptid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
cTn	kardiales Troponin
VK	Variationskoeffizient
EKG	Elektrokardiogramm
ED	Notaufnahme
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
GRACE	Weltweites Verzeichnis koronarer Ereignisse
HV	Herzversagen
HI	Herzinsuffizienz
LVEF	Linksventrikuläre Aufwurffraktion
MI	Myokardinfarkt
NPV	negativer Vorhersagewert
NSTEACS	ACS ohne ST-Hebung
NSTEMI	Myokardinfarkt ohne ST-Hebung
NT-proBNP	N-Terminus pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
PPV	positiver Vorhersagewert
STEMI	Myokardinfarkt mit ST-Hebung
TIMI	Thrombolyse bei Myokardinfarkt
UA	Instabile Angina
URL	Oberer Grenzwert

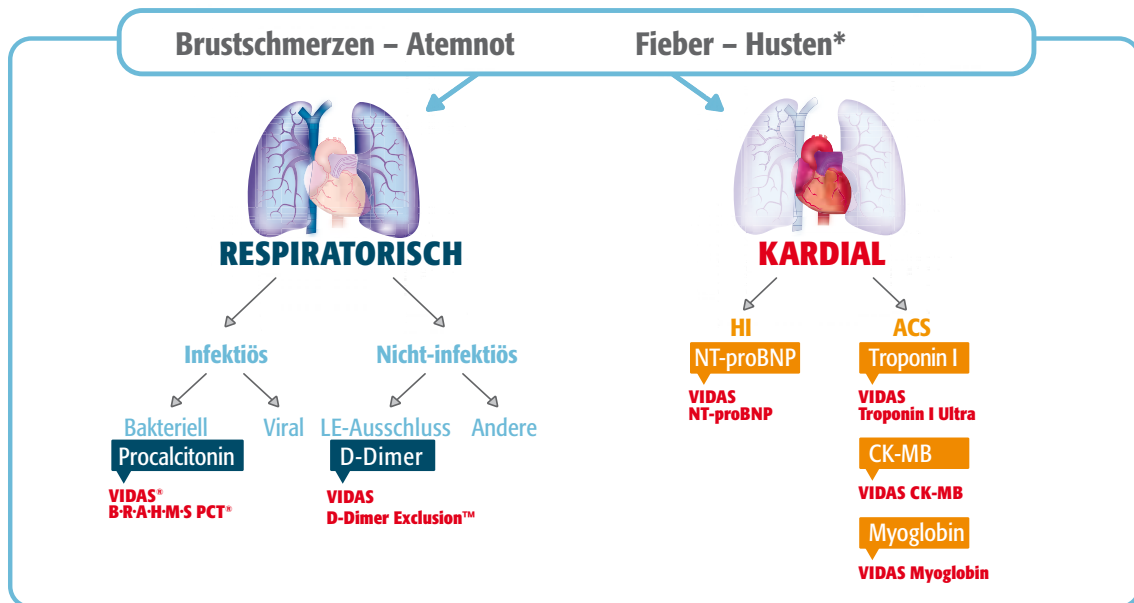


VIDAS®

Notfalltestung

**Unser Beitrag zur schnelle Diagnose
Symptomen in der**

**von Patienten mit unspezifischen
Notaufnahme.**



*Vier der häufigsten Symptome bei Patienten, die in der Notfallaufnahme von Krankenhäusern erscheinen. Daten der Vital and Health Statistics; no 372, Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2006.

HF: Heart Failure - ACS: Acute Coronary Syndrome - PE: Pulmonary Embolism



Die Lösung für den Notfall



UMFANGREICHE NOTFALL TESTPALETTE*

KARDIAL	VIDAS Troponin I Ultra	Best.-Nr. 30 448
	VIDAS CK-MB	Best.-Nr. 30 421
	VIDAS Myoglobin	Best.-Nr. 30 446
	VIDAS NT-proBNP	Best.-Nr. 30 449
THROMBOSE	VIDAS D-Dimer Exclusion™	Best.-Nr. 30 442
INFEKTION	VIDAS B.R.A.H.M.S PCT	Best.-Nr. 30 450
ANDERE	VIDAS Digoxin	Best.-Nr. 30 603
	VIDAS hCG	Best.-Nr. 30 405

* Für weitere Informationen und Fragen zur Verfügbarkeit setzen Sie sich bitte mit Ihrem zuständigen Außendienstmitarbeiter in Verbindung.