

## Literaturreview

**Herz und Niere***Kardiale Biomarker bei Niereninsuffizienz*

Foto: Africa Studio

*Kardiorenales Syndrom: Mit abnehmender Nierenfunktion steigt das kardiovaskuläre Risiko. Umgekehrt kann eine kardiale Erkrankung zu eingeschränkter Nierenleistung führen.*

*Spezifische Biomarker liefern wichtige Informationen im Rahmen der kardialen Risikostratifizierung: hochsensitive Troponin-Tests haben die Diagnose bei Verdacht auf akutes Koronarsyndrom bzw. Myokardinfarkt verbessert, während die natriuretischen Peptide (BNP, NT-proBNP) als differenzialdiagnostisch hilfreiche Parameter bei Herzinsuffizienz etabliert sind. Im klinischen Alltag sollten sich diese Biomarker natürlich auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eignen, die klinisch noch keine Anzeichen für eine kardiale Problematik aufweisen. Die hohe kardiovaskuläre Komorbidität bei chronischer Nierenfunktionsstörung ist nicht zufällig, da beide Organe in enger, bidirektionaler Beziehung zueinander stehen. Das Verständnis für diese komplexe Interaktion hat sich indessen erweitert: Aktuelle Studien setzen sich zunehmend mit der prädiktiven bzw. prognostischen Aussagekraft kardialer Biomarkertests beim niereninsuffizienten Patienten auseinander.*

**Kardiorenales Syndrom**

Die physiologisch enge, wechselseitige Beziehung zwischen Herz und Nieren hat schwerwiegende Konsequenzen, wenn eines der Organe erkrankt: Primäre Erkrankungen des einen Organs münden häufig in der sekundären Dysfunktion des anderen Organs.<sup>1</sup> Der Oberbegriff „kardiorenales Syndrom“ umschreibt das klinische Phänomen sowohl bei akuten als auch chronischen Beschwerden.<sup>2</sup> Durch das simultane Auftreten kardialer und renaler Störungen erhöhen sich Mortalität und Morbidität sowie der Versorgungsaufwand für die Patienten erheblich.<sup>3</sup>

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sind kardiovaskuläre Ereignisse die häufigste Todesursache.<sup>4</sup> Allerdings tragen schon milde Einschränkungen der Nierenfunktion zu einem signifikanten Anstieg des kardiovaskulären Risikos bei.<sup>5</sup> Auf dem

Boden einer kardialen Grunderkrankung wiederum kann sich eine zunehmende Einschränkung der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen entwickeln.<sup>1</sup> Der auslösende Faktor lässt sich oftmals nicht eindeutig identifizieren, zumal kardiale wie renale Erkrankungen häufig auch auf gemeinsame prädisponierende Risikofaktoren zurückgehen.<sup>1</sup> Die Frage, welcher Kausalzusammenhang beispielsweise zwischen einer Niereninsuffizienz und der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit (KHK) bzw. Herzinsuffizienz (HI) besteht, oder ob sich die chronische Nierenerkrankung als Ausdruck eines ungünstigen kardiovaskulären Risikoprofils werten lässt, bleibt offen. Nach gegenwärtigem Verständnis ist die Beziehung zwischen Nierenfunktionsstörung und Verschlechterung der kardialen Situation bidirektional, was für beide Organsysteme in einen sich selbstverstärkenden Teufelskreis mündet, zusätzlich

## Natriuretische Peptide und kardiale Troponine reflektieren kardiale Störungen auch bei Niereninsuffizienz.



beeinflusst durch (Re)hospitalisierungen.<sup>1,6</sup> Dabei interagieren beide Organsysteme über hämodynamische und neurohumorale (mal)adaptive Prozesse sowie weitere zusätzlich modulierende Einflussfaktoren miteinander.<sup>1</sup>

### Auf Herz und Nieren prüfen, aber wie?

Bei der Suche nach hilfreichen Parametern, die sich zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos bei niereninsuffizienten Patienten eignen, erscheinen natriuretische Peptide (NP) aufgrund der engen Verlinkung zwischen kardialer und renaler Dysfunktion geradezu prädisponiert.<sup>7</sup> In der Allgemeinbevölkerung sind NP als zuverlässiger differenzialdiagnostischer Parameter bei HI etabliert,<sup>8</sup> wohingegen sie bei niereninsuffizienten Patienten zunächst als weniger aussagekräftig galten.<sup>9</sup> Letzteres geht auf eine ehemals missverständliche Interpretation zurück. Danach wurden erhöhte BNP- und NT-proBNP-Werte bei Niereninsuffizienz einer passiven Akkumulation und einem verminderten Abbau zugeschrieben.<sup>9</sup>

Zwischenzeitlich wurden die früheren Ableitungen, die auf vergleichsweise kleinen Studien mit geringer Fallzahl basierten,<sup>10</sup> relativiert: Nach dem aktuellen Wissensstand reflektieren NP-Konzentrationen das Vorliegen kardialer Störungen auch bei eingeschränkter Nierenfunktion<sup>9</sup> und sind für die kardiovaskulär bedingte Mortalität niereninsuffizienter Patienten prognostisch relevant.<sup>11,12,13</sup>

Gesunde Individuen eliminieren BNP und NT-proBNP zu einem Anteil von 15–20 % über die Nieren und für beide NP hängt das Ausmaß der Ausscheidung in vergleichbarer Weise von der Nierenfunktion ab.<sup>14</sup> Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenleistung kommt es bei der Ergebnisinterpretation darauf an, den klinischen Kontext zu berücksichtigen: Einen einzelnen, für alle klinischen Situationen passenden Grenzwert kann es daher nicht geben.<sup>14</sup> Die Arbeitsgruppe der European Society of Cardiology (ESC, „Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care“) weist darauf hin,

dass für Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen ( $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) andere Rule-in- und Rule-out-Werte gelten als für Patienten mit akuter Dyspnoe und normaler bis leicht eingeschränkter Nierenfunktion. In diesen Fällen wird für NT-proBNP derzeit ein Cut-off von  $1200 \text{ pg/ml}$  (BNP  $200\text{--}225 \text{ pg/ml}$ <sup>15</sup>) zum HI-Ausschluss in der kardialen Akutsituation empfohlen.<sup>16</sup>

### Robuste Korrelation mit HI-Inzidenz

Mit der Frage, ob sich einer der etablierten NP (BNP oder NT-proBNP) bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit (CKD) überlegen erweist, hat sich eine retrospektive Kohortenstudie mit mehr als 1080 kardiovaskulär erkrankten Patienten befasst.<sup>17</sup> Dabei stellten sich beide NP als aussagekräftige Risikoparameter für die Mortalität jeglicher Ursache sowie kardiovaskulärer Ereignisse heraus, allerdings zeichnete sich bei den fortgeschrittenen CKD Stadien 4 und 5 eine prognostische Überlegenheit für NT-proBNP ab.

Aktuellen Studien zufolge ist die Wertelage der NP unabhängig von der renalen Funk-

tion mit einer prognoserelevanten Aussage für das Eintreten einer HI verbunden. In die CRIC Beobachtungsstudie (Chronic Renal Insufficiency Cohort) wurden mehr als 3400 CKD-Patienten aufgenommen, die bei Studieneinschluss noch keine klinisch manifeste HI zeigten.<sup>18</sup> Während eines medianen Follow-up von fast sechs Jahren waren steigende NT-proBNP-Werte signifikant mit einer erhöhten HI-Inzidenz assoziiert. Dieser Zusammenhang zeigte sich unabhängig von diversen, potenziellen Einflussvariablen, wie z. B. Geschlecht, Stoffwechsellage oder dem Ausmaß einer Proteinurie. Bei Studienteilnehmern mit den höchsten NT-proBNP-Ausgangswerten (> 433 pg/ml, höchstes Quintil) lag das Risiko einer inzidentellen HI 10-mal höher als bei Patienten im niedrigsten Quintil (NT-proBNP < 47,6 pg/ml).

Eine starke Assoziation zwischen dem NT-proBNP-Wert und der kardiovaskulär bedingten Mortalität konnte auch eine große populationsbasierte Studie nachweisen. Deren Teilnehmer waren bei Studieneinschluss ebenfalls ohne klinische Anzeichen einer chronischen HI, wiesen jedoch einen komorbiden Typ-2-Diabetes und eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR, estimated GFR) von > 45 ml/m<sup>2</sup> auf (n = 1645).<sup>19</sup> Die prognostische Aussagekraft von NT-proBNP blieb selbst bei diabetischen Patienten mit einer eGFR von 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> erhalten.

Darüber hinaus sprechen die Ergebnisse einer prospektiven Kohortenstudie für die Verwendung von NT-proBNP auch bei Patienten mit terminaler, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz: Bei den 236 eingeschlossenen Patienten wurde in einem 18-monatigen Follow-up monatlich NT-proBNP bestimmt. Dabei erwies sich der relative Anstieg oder Abfall des Wertes zwischen zwei Studienvisiten für die Entwicklung eines chroni-

schen Herzversagens prädiktiv: Ein relativer Anstieg um 20 % zwischen zwei NT-proBNP-Messungen ging mit einem erhöhten Risiko für die Dekompensation einer chronischen HI im Folgemonat einher.<sup>20</sup>

**Modifizierte Cut-off-Werte beachten**

Ähnlich wie bei den NP war auch die Aussagekraft kardialer Troponine (cTn) bei niereninsuffizienten Patienten zunächst umstritten: In älteren Studien wiesen etliche Patienten – darunter auch solche mit Nierenerkrankung – erhöhte cTn-Werte auf, trotz fehlender klinischer Anzeichen bzw. geringer Wahrscheinlichkeit für eine akute Koronararterienstenose.<sup>21,22</sup> Als Ursache „fälschlich erhöhter“ cTn-Werte bei niereninsuffizienten Patienten wurden u. a. die gestörte renale Elimination oder eine prolongierte Ausschüttung von cTn

verantwortlich gemacht. Inzwischen haben auch hier aktuellere Studien die früheren Annahmen widerlegt. Heute weist die ESC darauf hin, dass sich erhöhte cTn-Werte bei der Mehrheit der niereninsuffizienten Patienten nicht primär durch die beeinträchtigte Clearance erklären und hochsensitive (hs) Assays ihre hohe diagnostische Wertigkeit auch in diesem Kollektiv behalten – vorausgesetzt man beachtet geeignete Cut-off-Werte. Diese sollten bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion höher angesetzt werden.<sup>23</sup>

Mit der Suche nach solchen optimalen Cut-off-Werten für hs-cTn-Assays hat sich auch eine multizentrische Studie aus dem Jahr 2015 befasst. Dort wurden verschiedene Tests hinsichtlich ihrer grundsätzlichen diagnostischen Genauigkeit ausgewertet.

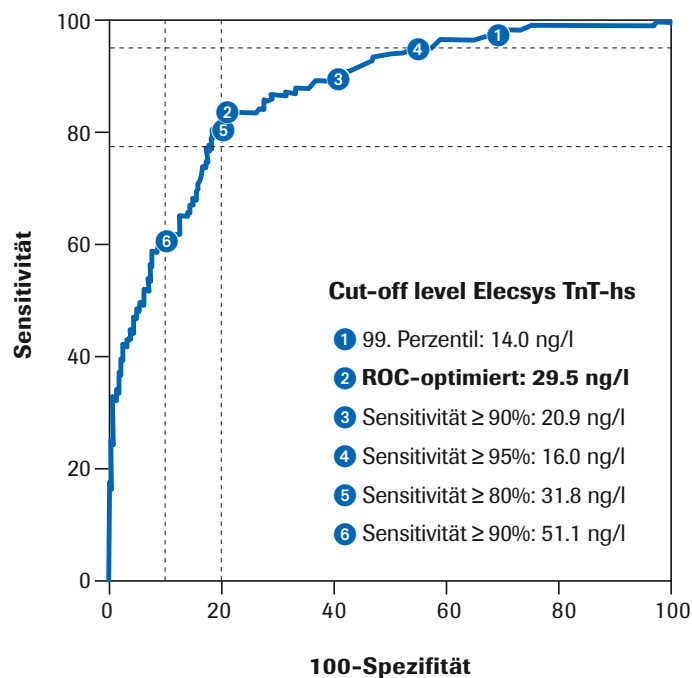


Abb. 1: **Frühe Myokardinfarkt-Diagnose mit hs-cTn-Assays bei eingeschränkter Nierenfunktion:** Für den hs-cTnT-Assay von Roche wurde ein optimaler Cut-off-Wert von 29,5 ng/l ermittelt (nach 24)

Bei der Frühdiagnose eines Myokardinfarkts schnitten sieben cTn-Assays (drei sensitive und vier hochsensitive Tests) vergleichbar gut ab.<sup>24</sup> Die klinische Entscheidung sollte allerdings Assay-spezifisch getroffen werden, da sich die optimalen Cut-off-Werte unterscheiden (Abb. 1).

Für alle untersuchten Assays lagen die optimalen Grenzwerte bei niereninsuffizienten Patienten höher als bei Nierengesunden. Die o. g. sieben sensitiven bzw. hochsensitiven Tests zeichneten sich auch bei Patienten mit renaler Beeinträchtigung durch ihre konstant hohe diagnostische Genauigkeit aus (AUC von 0,87–0,89). Diese lässt sich über die Berücksichtigung späterer Messwerte (Verlaufsbeobachtung) weiter verbessern.<sup>24</sup>

Ein erhöhter hs-cTnT-Wert weist bei Patienten mit CKD möglicherweise auch auf eine versteckte kardiale Genese hin, wenn Patienten mit akuten Brustschmerzen vorstellig werden, die sich zunächst klinisch keiner kardialen Ursache zuordnen lassen.<sup>25</sup> Somit ist ein erhöhter hs-cTnT-Wert bei kardial „unauffälligen“ Patienten nicht als „falsch positiv“ bzw. als Ausdruck einer verringerten renalen Clearance zu interpretieren, sondern als hochsensitiver Marker für geschädigte Kardiomyozyten.<sup>23,26</sup> In der großen, populationsbasierten PREVENT- Studie (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease) wiesen 6,7 % der 8121 Personen mit erniedrigter eGFR erhöhte hs-cTnT-Werte auf – bei mehrheitlich milder Einschränkung der Nierenfunktion.<sup>26</sup> Im Ergebnis zeigten sich die kardialen Biomarker – unabhängig von der eGFR-Rate oder Albuminurie – mit Ischämien und linksventrikulären Hypertrophien in der EKG-Ableitung assoziiert.

Um bei der dialysepflichtigen, terminalen Niereninsuffizienz Risikopatienten für ein akutes Infarktereignis zu erkennen, könnte sich eine Verlaufsbeobachtung als aussichtsreich erweisen, da dies gegenüber einer einzelnen Ausgungsmessung relative Veränderungen erfasst.

Bei Patienten mit auffälligen Schwankungen bzw. einem signifikanten Anstieg der cTn-Spiegel kommt die ausführliche Erhebung des kardialen Status in Betracht – auch dann, wenn klinische Anzeichen für eine kardiovaskuläre Erkrankung noch ausstehen.<sup>27,28</sup>

Erhöhte cTnT-Werte beim dialysepflichtigen Patienten sind auch aussagekräftig, was das langfristige Mortalitätsrisiko betrifft: In einer entsprechenden Langzeituntersuchung mit 143 Teilnehmern erwies sich nach 3,9 Jahren ausschließlich hs-cTnT als prädiktiv für ein erhöhtes Sterberisiko jeglicher Ursache, nicht jedoch andere Parameter wie NP, cTnT, cTnI, Albumin oder CRP.<sup>29</sup>

#### Fazit

- Nach aktueller Studienlage reflektieren sowohl natriuretische Peptide, wie das NT-proBNP sowie kardiale Troponine, wie das hochsensitiv bestimmte cTnT kardiale Störungen auch bei eingeschränkter Nierenfunktion.
- Die frühere Vorstellung, dass es für NT-proBNP gegenüber BNP relevante Unterschiede beim renalen Abbau gibt, die den Einsatz beim niereninsuffizienten Patienten einschränken, ist entkräftet. Für die prognostische Relevanz als Risikoparameter im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse oder die erhöhte Mortalität gibt es sogar erste Hinweise einer Überlegenheit von NT-proBNP gegenüber BNP.
- Erhöhte hs-cTnT-Werte weisen möglicherweise auch auf die Schädigung von Kardiomyozyten hin, so dass sie bei Patienten ohne akute kardiale Symptome keinesfalls ignoriert werden sollten.
- Bei der Bestimmung von hs-cTnT ist der optimale Cut-off-Wert Assay-spezifisch zu wählen. Niereninsuffiziente Patienten weisen höhere Ausgangswerte auf.
- Wie bei anderen Biomarkern auch, sollte zur Interpretation der NP- und hs-cTnT-Werte stets der klinische Kontext der kardialen und renalen Situation des individuellen Patienten berücksichtigt werden.

#### Literatur

- 1 Damman K, Testani JM: Eur Heart J (2015); 36(23): 1437–1444
- 2 Ronco C et al: The cardiorenal syndrome. Blood Purif 2009; 27(1): 114–126
- 3 House AA et al: Nephrol Dial Transplant (2010); 25(5): 1416–1420
- 4 Jacobs L et al: Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33(3): 176–178
- 5 Garg AX et al: Kidney Int 2002; 61(4): 1486–1494
- 6 Palomo-Piñón S et al: Arch Med Res (2014); 45(6): 484–488
- 7 Palazzuoli A et al: Heart Fail Rev (2014); 19(2): 267–284
- 8 Nielsen LS et al: Eur Heart J (2004); 6(1): 63–70
- 9 Kimmenade RR et al: J Am Coll Cardiol (2006); 48(8): 1621–1627
- 10 Palmer SC et al: Eur J Heart Fail (2009); 11(9): 832–839
- 11 Anwaruddin S et al: J Am Coll Cardiol (2006); 47(1): 91–97
- 12 DeFilippi CR et al: Am J Kidney Dis (2005); 46(1): 35–44
- 13 Cheng YJ et al: PLOS ONE 2013; 8(11): e79302
- 14 Thygesen K et al: Eur Heart J (2012); 33(16): 2001–2006
- 15 McCullough PA et al: Am J Kidney Dis (2003); 41(3): 571–575
- 16 DeFilippi C et al: Am J Cardiol (2008); 101(3A): 82–88
- 17 Horii M et al: J Cardiol (2013); 61(6): 410–416
- 18 Bansai N et al: J Am Soc Nephrol (2015); 26(4): 946–956
- 19 Bruno G et al: PLoS One (2014); 9(12): e114855
- 20 Pastural-Thaumat M et al: Nephron Extra (2012); 2(1): 311–318
- 21 Abbas NA et al: Clin Chem (2005); 51(11): 2059–2066
- 22 Freda BJ et al: J Am Coll Cardiol (2002); 40(12): 2065–2071
- 23 Roffi M et al: Eur Heart J (2016); 37(3): 267–315
- 24 Twerenbold R et al: Circulation (2015); 131(23): 2041–2050
- 25 Irfan A et al: Am J Med (2012); 125(5): 491–498
- 26 Scheven L et al: Eur Heart J (2012); 33(18): 2272–2281
- 27 Hasegawa M et al: Heart Vessels (2013); 28(4): 473–479
- 28 Jacobs LH et al: Ann Clin Biochem (2009); 46(Pt 4): 283–290
- 29 Artunc C et al: PLoS ONE (2012); 7:e47610

Eine Zusammenstellung weiterer Literatur zum Thema ist auf Anfrage erhältlich.



Dr. Petra Stopfer  
Clinician Marketing  
Manager  
0621 759-69825  
petra.stopfer@  
roche.com