

## Ausschluss einer Herzinsuffizienz bei akuter Dyspnoe

# Was bringt ein Schnelltest in der täglichen Praxis?

VON ST. FINSTERER, CH. NENTWICH, S. SILBER

**Bei einem atemlosen Patienten geht es primär um die Frage: Herz oder Lunge? Zum raschen Ausschluss einer Herzinsuffizienz kann heute auch die Bestimmung der natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP herangezogen werden. Die Konzentration dieser Markerpeptide im Blut erlaubt darüber hinaus nicht nur eine Aussage über den Schweregrad der Erkrankung, sondern auch eine Prognose für den Verlauf bei Herzinsuffizienz und akutem Koronarsyndrom.**

— Mit einer Häufigkeit von etwa 15 Millionen ist die Herzinsuffizienz weltweit eine der führenden chronischen Krankheiten. Nach Myokardinfarkt zeigte sich in der VALIANT-Studie eine Inzidenz von Herzinsuffizienz bzw. linksventrikulärer Dysfunktion von 42% [1].

Mit der Bestimmung der natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP stehen seit einigen Jahren zwei biochemische Marker zur Diagnosestellung und vor allem zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz zur Verfügung. Durch eine Blutentnahme kann die Bestimmung als Schnelltest durchgeführt

werden. Eingehende Studien konnten eine enge Korrelation des Markers mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz, aber auch mit der Prognose herzinsuffizienter Patienten oder Patienten nach akutem Koronarsyndrom zeigen [2–9]. Es besteht zudem eine Korrelation des Markerspiegels mit einer erfolgreichen Herzinsuffizienztherapie [10–12].

### Wirkung natriuretischer Peptide

Als natriuretische Hormone sind ANP, BNP und CNP bekannt. BNP, ein vor allem im linken Ventrikel produziertes Neurohormon, entfacht seine Kraft bevorzugt durch oder nach manifester Volumen- oder Druckbelastung. Namensgebend für BNP (Brain Natriuretic Peptide) war der Umstand, dass es zunächst im Hirngewebe von Schweinen nachgewiesen wurde

[13]. Bald schon jedoch gelang der Nachweis höherer Konzentrationen im Myokard [14], was die Änderung der Nomenklatur in „B-Type Natriuretic Peptide“ zur Folge hatte. Ihre Wirkung der neurohumoralen Kreislaufregulation entwickeln die natriuretischen Hormone vor allem als Antagonisten des Renin-Angiotensin-Systems. Weitere physiologische Effekte sind Vasodilatation, Natriurese und Diurese [15, 16].

In den Kardiomyozyten wird bei Stimulation zunächst unmittelbar das Vorläuferprotein proBNP synthetisiert und bei der Sekretion in das biologisch inaktive N-Terminal-(NT)-proBNP und das biologisch aktive BNP gespalten [17, 18]. Beide Moleküle zirkulieren im Blut äquimolar. Es besteht eine direkte Korrelation der Marker mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz [19]. Untersuchungen haben gezeigt, dass erhöhte Spiegel von proBNP, BNP und NT-proBNP als Folge der linksventrikulären Dysfunktion meist schon vor Symptombeginn nachweisbar sind [20–22].

Zur Schnellbestimmung von BNP steht ein Teststreifen für die Praxis zur Verfügung (Triage® BNP, Fa. Biosite). Alternativ kann NT-proBNP als Schnelltest in einem klinisch-chemischen Labor durchgeführt werden (Elecsys proBNP, Fa. Roche). Aufgrund der einfachen Handhabung ist der Schnelltest (innerhalb von 15 Minuten) prädestiniert für den Einsatz in der Praxis und in Notfallambulanzen. Mithilfe der laborchemischen automa-

- Stefan Finsterer, Prof. Dr. med. Sigmund Silber, Kardiologische Praxis und Praxisklinik in der Internistischen Klinik Dr. Müller, München; Dr. med. Christoph Nentwich, Medizinische Klinik III, Städtisches Krankenhaus München-Harlaching.

◀ Ist der BNP-Spiegel normal, spricht dies für eine intakte Pumpfunktion des Herzens.



Foto: Archiv

tischen Testsysteme werden die Plasmakonzentrationen von BNP (und NT-proBNP) bestimmt [18]. Eine kürzlich publizierte Untersuchung zeigte keinen signifikanten Unterschied von BNP und NT-proBNP bezüglich ihrer Aussagekraft zur Identifizierung schwerer linksventrikulärer Dysfunktion, wobei NT-proBNP die Tendenz zeigte, geringer ausgeprägte linksventrikuläre Dysfunktionen eher zu erkennen [23].

**Fehlerquellen bei der Bestimmung natriuretischer Peptide**

Syntheseort für BNP und NT-proBNP ist weit gehend das Myokard, Freisetzungsreize sind Volumenüberladung und Druckbelastung. Es kann aber auch bei extrakardialen, hypervolämischen Erkrankungen wie Leber- und Niereninsuffizienz sowie pulmonalen Erkrankungen, M. Cushing, M. Conn und Subarachnoidalblutung erhöht sein [23]. Die Höhe des Markerspiegels ist neben der ventrikulären Dysfunktion auch von Alter und Geschlecht abhängig. Frauen weisen höhere Konzentrationen auf, zudem steigen diese mit dem Alter an [24, 25]. Lungenerkrankungen wie das Cor pulmonale, das Lungenkarzinom oder eine Lungenembolie zeigen ebenfalls erhöhte BNP-Werte, jedoch meist nicht in den Dimensionen, wie sie bei der akuten Herzinsuffizienz zu finden sind [26].

Auch pharmakologisch können die Plasmakonzentrationen der natriuretischen Peptide beeinflusst werden. Während mit ACE-Hemmern oder AT-II-Rezeptor-Antagonisten vorbehandelte Patienten erniedrigte Werte zeigen, sind sie nach Betablockertherapie erhöht [27]. Eine ventrikuläre Hypertrophie wie z. B. bei hypertensiver Herzerkrankung kann ebenso die Werte erhöhen [18].

**Grenzwerte noch nicht eindeutig**

Die Festlegung von Grenzwerten gestaltet sich derzeit noch sehr uneinheitlich, da in der einschlägigen Literatur verschiedene Grenzwerte herangezogen wurden und unterschiedliche Kollektive und Einschlusskriterien vorlagen. Zudem gibt es verschiedene Bestim-

mungsmethoden, die sich in den Normwerten unterscheiden. Für die Erkennung einer diastolischen Dysfunktion könnte man einen Grenzwert von 62 pg/ml annehmen. Hier lagen die günstigsten Werte für Sensitivität und Spezifität vor (85% bzw. 83%) [28].

Anhand der Daten der Breathing-Not-Properly-Studie wird für den BNP-Spiegel meist ein Grenzwert von 100 pg/ml zur Erkennung einer akuten Herzinsuffizienz unabhängig von Alter und Geschlecht angesehen [2]. Andere Untersuchungen gaben einen Schwellenwert von 75 pg/ml [29] oder 80 pg/ml an [30] und zeigten ähnliche Daten.

Für NT-proBNP konnte ein Schwellenwert von 115 pmol/l nachgewiesen werden, sodass der Marker einen starken und unabhängigen Prädiktor für die ventrikuläre Dysfunktion darstellt [4]. Eine Multicenterstudie an drei europäischen Zentren definierte einen abnormen NT-proBNP-Spiegel dann, wenn er oberhalb der alters- und geschlechtsabhängigen 95. Perzentile der Normalbevölkerung lag [31].

**Differenzialdiagnose der akuten Herzinsuffizienz**

In der ärztlichen Praxis wie auch in den Notfallambulanzen ist es oft schwierig, das Symptom der akuten Dyspnoe rasch einer primär kardiogenen oder primär pulmonalen Ursache zuzuordnen. Anamneseerhebung der Symptome und körperliche Untersuchung zeigen selbst beim erfahrenen Untersucher eine unbefriedigende Sensitivität zur Diagnosestellung einer

kardial bedingten Dyspnoe. So beträgt für die Identifizierung einer Herzinsuffizienz die Sensitivität peripherer Ödeme nur 56%, die pulmonal auskultierbarer feuchter Rasselgeräusche 49%, die eines erhöhten Jugularvenendruckes 37% und die eines dritten Herztons 13% [2, 3].

Die derzeit größte und repräsentativste Untersuchung bezüglich des BNP-Spiegels bei akuter Herzinsuffizienz ist die Breathing-Not-Properly-Studie [2, 3], eine internationale Multicenterstudie. Bei Patienten mit Aufnahme wegen akuter Atemnot konnte in 47% eine akute Herzinsuffizienz und in 49% keine Herzinsuffizienz als Ursache der Dyspnoe gefunden werden. Beim Rest der Fälle war die akute Atemnot nicht kardial bedingt, obwohl diese Patienten eine bekannte linksventrikuläre Dysfunktion aufwiesen.

Die BNP-Plasmaspiegel waren in der Gruppe mit akuter Herzinsuffizienz signifikant höher (675 pg/ml) im Vergleich zu der Gruppe mit bekannter LV-Dysfunktion (346 pg/ml) und vor allem der Gruppe ohne Herzinsuffizienz (110 pg/ml) (Abb. 1).

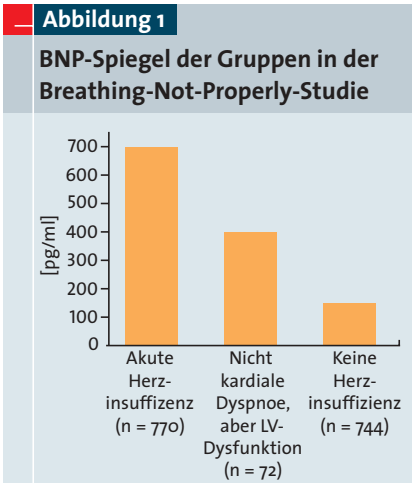
Zudem zeigte sich eine deutliche Korrelation der BNP-Werte mit der Schwere der Herzinsuffizienz bezogen auf die New-York-Heart-Association-(NYHA)-Klassifikation (Abb. 2). Ein Plasmaspiegel von > 100 pg/ml erlaubte die Diagnose der Herzinsuffizienz mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 76%, der negative Vorhersagewert lag bei über 90%. Bei Werten zwischen 125 und 150 pg/ml

**Tabelle 1**

**Aussagekraft der BNP-Bestimmung bei Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von unterschiedlichen Grenzwerten**

BNP Grenzwert	Sensitivität (95% KI)	Spezifität (95% KI)	PVW (95% KI)	NVW (95% KI)
50 pg/ml	97 (96–98)	62 (59–66)	71 (68–74)	96 (94–97)
80 pg/ml	93 (91–95)	74 (70–77)	77 (75–80)	92 (89–94)
100 pg/ml	90 (88–92)	76 (73–79)	79 (76–81)	90 (87–91)
125 pg/ml	87 (85–90)	79 (76–82)	80 (80–83)	87 (84–89)
150 pg/ml	85 (82–88)	83 (80–85)	83 (80–85)	85 (83–88)

KI = Konfidenzintervall; PVW = positiver Vorhersagewert; NVW = negativer Vorhersagewert



nahm die Sensitivität ab, die Spezifität zu (Tabelle 1). Die BNP-Bestimmung bezüglich der Diagnosestellung der akuten Herzinsuffizienz war gleichwertig oder besser als die bekannten diagnostischen Parameter wie Kardiomegalie in der Röntgenaufnahme, anamnestisch bekannte Herzinsuffizienz oder körperliche Untersuchung.

Die BNP-Bestimmung in Ergänzung zur klinischen Einschätzung kann die diagnostische Genauigkeit von 74% auf 81% erhöhen [3]. Eine aktuelle Untersuchung ergab ähnliche Daten für NT-proBNP bei Patienten mit akuter Dyspnoe. Aus diesem Kollektiv boten Patienten mit dekompensierter oder latenter Herzinsuffizienz signifikant höhere NT-proBNP-Werte als die Patienten mit nicht kardial bedingter Dyspnoe und normaler LV-Funktion (920 pmol/l bzw. 978 pmol/l vs. 50 pmol/l,  $p < 0,001$ ). NT-proBNP  $> 115$  pmol/l war der stärkste unabhängige Prädiktor für die Erkennung einer linksventrikulären Dysfunktion [4].

Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und ausgeprägter klinischer Symptomatik weisen meist BNP-Werte deutlich über 400 pg/ml auf, Patienten mit Lungenödem oft Werte weit über 1000 pg/ml [32]. In Fällen mit überschwelligen Markerspiegeln zeigte die BNP-Studie eine mehr als 29fache Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer akuten Herzinsuffizienz.

Bei pulmonaler Hypertonie und rechtsventrikulärer Dysfunktion konnte gezeigt werden, dass der BNP-Spiegel

mit dem pulmonal arteriellen Druck (sPAP), dem pulmonal kapillären Verschlussdruck (PCWP), dem Lungenwiderstand (PVR) und der rechtsventrikulären Masse positiv korreliert [26].

Für die hausärztliche Praxis ist aber sicherlich der hohe negative Vorhersagewert von bis zu 98% [5] für Werte unter 100 pg/ml von größter Bedeutung. Somit kann mit einer sehr hohen Sicherheit bei diesen Werten eine akute Herzinsuffizienz als Ursache der Luftnot ausgeschlossen werden. Die weiterführende Diagnostik, aber auch die notwendige Therapie kann sich dann rasch auf andere Schwerpunkte konzentrieren.

**Systolische oder diastolische Herzinsuffizienz?**

Anhand einer Subgruppe der Breathing-Not-Propriety-Studie lässt sich mit der Bestimmung von BNP auch eine diastolische Herzinsuffizienz erkennen. Die Studie zeigte allerdings, dass eine Unterscheidung zwischen systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz nicht sicher gelingt [33].

**Differenzialdiagnose der chronischen Herzinsuffizienz**

Die Identifizierung von weitgehend asymptomatischen Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion gestaltet sich im hausärztlichen Alltag nach wie vor schwierig. Auch in diesem Fall würde sich die Bestimmung der natriuretischen Peptide anbieten.

Wie zu erwarten, ergeben sich bei der chronischen Herzinsuffizienz ohne

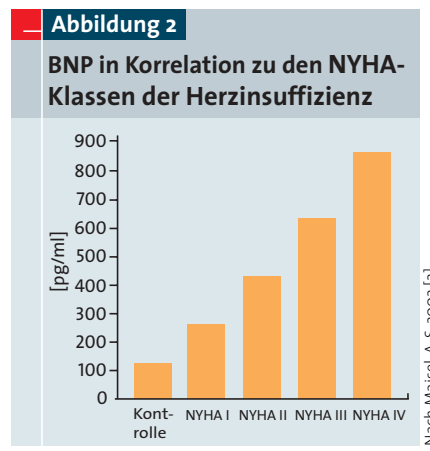
akute Exazerbation geringere Markerkonzentrationen als im akuten Stadium. Somit fällt auch der prädiktive Wert dieser Peptide ab. Eine gepoolte Analyse von mehr als 3000 Patienten aus Glasgow, Kopenhagen und Regensburg zeigt für NT-proBNP bei Patienten mit Belastungsdyspnoe eine Sensitivität von 75%, eine Spezifität von 79% und einen negativen Vorhersagewert von 99% bezüglich der Erkennung einer höhergradig eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion [18]. Somit wäre BNP ein exzellentes Screening zur Detektion der linksventrikulären Dysfunktion, aber alleine schon aus Kostengründen von derzeit etwa 20 Euro ist dies nicht durchführbar.

**Vergleich zur Echokardiographie**

In einem Screening fand man bei 51% eines Kollektives ohne anamnestisch oder klinisch bekannte linksventrikuläre Dysfunktion einen pathologischen echokardiographischen Befund. Im Vergleich zu den 49% der Patienten mit normalem Echokardiogramm waren die Markerkonzentrationen für BNP in der ersten Gruppe signifikant höher (328 pg/ml vs. 30 pg/ml,  $p < 0,001$ ) [24]. Bei Patienten mit bekannter LV-Dysfunktion zeigte sich ein noch höherer Plasmaspiegel mit durchschnittlich 545 pg/ml.

In den Europäischen Leitlinien zur Diagnose und Behandlung der Herzinsuffizienz [34] wurde bereits eine Empfehlung hinsichtlich der klinischen Anwendbarkeit natriuretischer Peptide ausgesprochen. Dabei wurde die Möglichkeit der Bestimmung der natriuretischen Peptide sogar vor der Echokardiographie vorgeschlagen. Dementsprechend könnte bei unauffälligem EKG, Röntgen-Thorax und Normalbefund des natriuretischen Peptids auf weiterführende Untersuchungen zur Abklärung einer Herzinsuffizienz verzichtet werden.

Allerdings befürworten wir ausdrücklich die routinemäßige Durchführung einer Echokardiographie im Rahmen der Abklärung einer Herzinsuffizienz.



### Prognostischer Wert natriuretischer Peptide

BNP besitzt einen signifikanten prognostischen Wert bei akutem Koronarsyndrom (ACS). Wenige Tage nach Beginn eines ACS (im Mittel nach 40 Stunden) ist BNP als prädiktiver prognostischer Marker zur Risikostratifikation bei ACS geeignet, denn es korreliert mit einer höheren Mortalität. Der Wert ist unabhängig von den Risikofaktoren Herz- oder Niereninsuffizienz, Troponinwerten und Veränderungen in der Echokardiographie. In dieser Studie wurde ein Grenzwert von 80 pg/ml gewählt [6–8, 35].

Nach akutem Herzinfarkt ist BNP ein deutlicher Prädiktor für einen plötzlichen Herztod, und dies unabhängig von klinischen Variablen und der linksventrikulären Auswurfraction [36].

Außerdem korrelieren erhöhte Werte von BNP bei Patienten ohne Herzinsuffizienz mit einem steigenden Risiko von Tod, erstem kardiovaskulären Ereignis, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern und transitorischer ischämischer Attacke (TIA). Kein Zusammenhang fand sich dagegen zwischen erhöhten BNP-Werten und dem Risiko für eine koronare Herzkrankung [9].

### Therapieoptimierung mit BNP

Natriuretische Peptide spiegeln den direkten Therapieerfolg wider. Die Val-Heft-Studie an 5010 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ergab eine Reduktion der BNP-Werte unter der Therapie mit ACE-Hemmern und AT-II-Rezeptorblockern, auch in Kombination. Betablocker steigern trotz ihres günstigen Effektes bei diesen Patienten die BNP-Werte. Die Ursache dafür könnte eine Downregulation des natriuretischen NP-C-Rezeptors in der Lunge sein [27]. In der COPERNICUS-Studie hatten Patienten mit unter Carvedilol abnehmenden BNP-Konzentrationen eine bessere Prognose [10–12, 37].

### Fazit

Erhöhte Serum- und Plasmakonzentrationen natriuretischer Peptide korrelieren mit dem Schweregrad einer Herzinsuffizienz und haben eine signifikante prognostische Bedeutung.

Für die hausärztliche Praxis steht sicherlich der hohe negative Vorhersagewert im Vordergrund, mit dessen Hilfe eine Herzinsuffizienz zum Beispiel als Ursache einer akuten Dyspnoe oder Belastungsdyspnoe weitgehend ausgeschlossen werden kann. Sie sind aber auch umgekehrt zur Identifizierung einer Herzinsuffizienz

geeignet. Der Grenzwert für BNP wird derzeit meist bei 100 pg/ml angesehen. Nach neueren Studien sind die natriuretischen Peptide auch zur Therapieführung und Optimierung sinnvoll. Sie stellen hierfür einen sensitiven und objektiven Parameter dar. Bedacht werden sollten aber eventuelle Fehlerquellen für die Deutung der Werte.

Ihren hilfreichen Nutzen in Diagnostik, Prognosestellung und Therapieoptimierung haben die natriuretischen Peptide schon bewiesen. Aufgrund der relativ hohen Kosten von etwa 20 € pro Untersuchung ist die Bestimmung derzeit allerdings nicht als Screeningverfahren ohne Berücksichtigung weiterer klinischer Gesichtspunkte zu empfehlen, zumal die BNP- bzw. NT-proBNP-Bestimmung noch nicht in den EBM aufgenommen wurde.

### Literatur bei den Verfassern

#### Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Sigmund Silber FACC, FESC  
Kardiologische Praxis und Praxisklinik  
Am Isarkanal 36  
D-81379 München  
Tel.: 089/7421 5130  
Fax: 089/7421 5131  
E-Mail: silber@med.de

## Zusammenfassung | MMW-Fortschr. Med. 146 (2004), 750–754

### Stellenwert der BNP-Bestimmung in der Hausarztpraxis

Die natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP werden in Abhängigkeit von der Wandspannung in den Vorhöfen und Ventrikeln synthetisiert und freigesetzt. Durch die Bestimmung dieser Peptide stehen zwei Marker auch als Schnelltest zur Verfügung, die streng mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz korrelieren. Sowohl die systolische als auch die diastolische linksventrikuläre Dysfunktion wird hierbei erfasst.

Von größter Bedeutung ist der hohe negative Vorhersagewert, mit dem bei normalem Plasmaspiegel eine Herzinsuffizienz weitgehend ausgeschlossen werden kann. Neben der diagnosti-

schen Hilfe besitzen die natriuretischen Peptide auch einen hohen und vor allem unabhängigen prognostischen Vorhersagewert bei Herzinsuffizienz, akutem Koronarsyndrom und z. T. auch bei Vorhofflimmern. Anhand der Plasmaspiegel kann die Herzinsuffizienztherapie optimiert werden.

**Schlüsselwörter:** BNP-Bestimmung – Herzinsuffizienz – Marker – Diagnose – Therapie

### The Value of BNP Determination in General Practice

The natriuretic peptides BNP and NT-proBNP are synthesized and released dependent of wall tension in the atria and ventricles. The determination of these peptides in a rapid test makes two markers available that closely cor-

relate with the severity of heart failure. Systolic as well as diastolic left ventricular dysfunction are recorded, but a clear differentiation cannot be made by marker determination.

Particularly important is the high negative predictive value and the certainty with which heart failure can be excluded when the plasma level is normal. Besides the diagnostic assistance, natriuretic peptides have a high and above all independent value to assess the prognosis of heart failure, acute coronary syndromes and partially of atrial fibrillation. It is possible to optimize the therapy of heart failure according to the plasma level.

**Keywords:** BNP analysis – Heart failure – Diagnosis – Therapy – Marker