

Kardiologische Diagnostik

Ein einfaches Rezept gibt es nicht

Koronarerkrankungen, Herzinfarkt und Herzinsuffizienz sind nach wie vor die drei führenden Todesursachen in Deutschland. Ihre Diagnostik wurde in den letzten zehn Jahren dank technologischer Fortschritte in der Labordiagnostik und bei der Bildgebung erheblich verbessert.



Prof. Vogt, Direktor des Instituts für Laboratoriumsmedizin am Dt. Herzzentrum München, ist vom Nutzen innovativer Diagnoseverfahren fest überzeugt: Hochspezifische Biomarker und Bildgebungstechniken dringen kompetitiv in die Domäne invasiver Verfahren ein. So kann heute mit dem Cardio-CT alleine eine koronare Herzerkrankung mit sehr hoher Vorhersagewahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Er habe es aber auch erlebt, dass bei einem trainierten Patienten, der ein leichtes Ziehen in der Brust bei Extrembelastung abklären lassen wollte, mit dieser hoch auflösenden Technik eine Koronarstenose nachgewiesen wurde. Am Herzzentrum werden solche Patienten am selben Tage katheterisiert und erhalten bei Bedarf auch gleich einen Stent. Solch schnelles, effizientes Vorgehen sollte eigentlich zum Standard werden, aber die gesetzliche Krankenkasse bezahlt das Cardio-CT nicht, obwohl es bei negativem Befund den viel teureren Herzkatheter ersetzen könnte. Grundsätzlich sollten aber weiterhin alle Patienten mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom aus strahlenhygienischen Gründen unverzüglich einer Herzkatheteruntersuchung zugeführt werden.

Ähnliche Zurückhaltung sieht man auch bei innovativen Labortests. Die Troponine T und I benötigten volle acht Jahre für die GKV-Kassenzulassung, die herzspezifischen natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP warten noch immer auf die Zulassung für ambulante Kassenpatienten. Dies ist auf die Sorge vor einer Schwemme teurer, ungezielter Routineuntersuchungen bei asymptomatischen Patienten zurückzuführen, doch dafür sind die neuen Tests laut Vogt ohnehin nicht indiziert.

Wer sich vorsorglich testen lassen möchte, dem rät er zum Belastungs-EKG, das hohe Sicherheit bei geringen Kosten bietet.

Troponine und natriuretische Peptide seien bei Verdacht auf akutes Koronarsyndrom bzw. Herzinsuffizienz mit Dyspnoe den „Herzenzymen“ überlegen. Für die Verlaufsbeobachtung bei gesichertem Herzinfarkt unter kontrollierten stationären Bedingungen solle man hingegen auf die preiswerte Kombination von CK- und CKMB-Aktivität nicht verzichten. Bei Herzklappenfehlern schließlich seien weder Labor noch CT, sondern nur das

Sonogramm aussagekräftig. Kurzum: Ein einfaches Patentrezept gibt es nicht.

Nur sorgfältig festgelegte diagnostische Pfade für die verschiedenen Krankheitsbilder sichern eine fundierte, schnelle und erschwingliche Diagnostik. Solche Pfade werden von der DGKL derzeit für die häufigsten Krankheitsbilder so ausgearbeitet, dass sie computergestützt aus dem Internet abgerufen werden können (s.S. 68). ■

sb, gh



Abbott ist eines der führenden Unternehmen im Bereich Kardiologie. Sowohl für das Labor (AxSYM, ARCHITECT) als auch für den Bereich Point of Care (i-STAT) bietet Abbott hochsensitive Tests für z.B. Troponin I, BNP, Homocystein, Myoglobin, CK-MB und D-Dimer. Je nach Anforderung finden Sie bei Abbott die richtige Lösung.

Abbott GmbH & Co. KG
Dr. Joachim Mandler (Labor) /
Ludwig Rutten (POCT)
Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden
Tel.: 06122/58-0, Fax: 06122/58-12 44
joachim.mandler@abbott.com
ludwig.rutten@abbott.com
www.abbott.de



Troponin I-Ultra - der erste vollautomatische leitlinienkonforme Troponin-Test nach ESC und ACC - bietet einen wesentlichen Qualitätsgewinn in der Risikostratifizierung kardialer Ereignisse und vervollständigt das Kardio-Panel hochwertiger Assays (BNP, Homocystein, CKMB und Myoglobin) auf dem ADVIA Centaur.

Bayer Vital GmbH Diagnostics
Dr. Hermann Butz
Siemensstraße 3
35463 Fernwald
Tel.: 0641/40 03-120
Fax: 0641/40 03-395
hermann.butz@bayerhealthcare.com



Mit der Messung von NT-proBNP und D-Dimer auf der IMMULITE-Plattform ist die komplette Labordiagnostik im Bereich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf einem System möglich: schnelle Resultate für Troponin I, CK-MB, NT-proBNP und D-Dimer für den Notfall; hsCRP, Homocystein und IL-6 vervollständigen einzigartig die kardiale Palette.

DPC Biermann GmbH
A Siemens Company
Dr. Ralf Schneider
Hohe Straße 4-8, 61231 Bad Nauheim
Tel.: 06032/994-124 Fax: 06032/994-204
rschneider@dpc-biermann.de
www.dpc-biermann.de



Diagnostics

Die für die Kardiologie relevanten Labortests Troponin T, NT-proBNP, Myoglobin, D-Dimer und CK-MB* von Roche Diagnostics liefern hervorragend vergleichbare Ergebnisse im Zentrallabor und in der Point of Care Diagnostik.
(*ab Feb 2007 POC-Test verfügbar)

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim
Tel.: 0621/759-0, Fax: 0621/759-28 90
mannheim.allgemein@roche.com
www.roche.de

Labortests für die Kardiologie



Die DGKL bietet unter www.dgkl.de eine Pilotversion von „Labtests online“ mit Hinweisen zu den hier aufgeführten Tests an. Das Programm wird vom VDPH (www.vdgh.de) gefördert und kann auch unter www.trillium-report.de aufgerufen werden.

Diagnostische Biomarker

Die preisgünstigen, aber wenig spezifischen Enzyme wie CK und CKMB eignen sich für die Verlaufskontrolle nach Herzinfarkt. Immunoassays ermöglichen die Messung niedrig konzentrierter Proteine wie Myoglobin und Troponin (cTnT und cTnI). Herzmuskelspezifität besitzen jedoch nur letztere. Sie zeigen hochsensitiv Myokardschäden an - nicht nur Herzinfarkt, sondern auch andere Herzerkrankungen (z.B. Myokarditis).

Zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz sowie zur Differenzierung von akuten Atemnotzuständen und zur Prognoseabschätzung ist die Messung der natriuretischen Peptide BNP oder NT-proBNP geeignet. Beim akuten Thoraxschmerz ist differenzialdiagnostisch die Bestimmung von D-Dimer indiziert, das bei Lungenembolie und Aortendissektion erhöht ist.

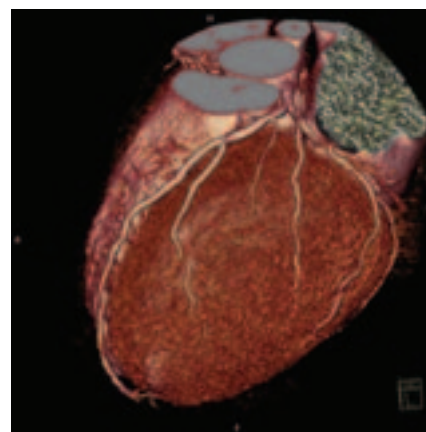
Prädiktive Biomarker

Die Atherosklerose ist ein dynamischer Prozess, an dessen Ende aus einer Plaqueruptur ein akutes Koronarsyndrom entstehen kann. Marker, die diese Bedrohung anzeigen, gewinnen immer mehr an Bedeutung in der kardialen Diagnostik. Neben den seit langem eingesetzten Lipoproteinen, wie LDL-Cholesterin, gehören dazu Entzündungsproteine wie CRP und die Myeloperoxidase, die durch Proteasenaktivierung und Oxygenierung von Lipiden die Instabilität von Plaques fördert. Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) hemmt die NO-Synthese, das auf Blutgefäßtonus, Proliferation glatter Muskelzellen, Thrombozytenaggregation und Adhäsion von Leukozyten wirkt. Gentests werden zukünftig weitere Aussagen über das familiäre Risiko von Herzerkrankungen ermöglichen.

sb

Hochauflösende Bilder

Seit 26.09.06 ist am DHM das neueste sog. Dual-Source-CT (Siemens Somatom Definition) in Betrieb genommen worden. Es zeigt eine um den Faktor 2 gegenüber dem bisherigen 64-Zeilen-System verbesserte zeitliche Auflösung in der Herzdiagnostik und ermöglicht die Untersuchung des Koronarsystems und des Herzens in bisher nicht gekannter Präzision und Schärfe. Das System nimmt die Spitzenposition der CT-Entwicklung ein. Die Gabe von Beta-Blockern ist nicht mehr im bisherigen Umfang erforderlich.



ADVIA Centaur Tni-Ultra Test

Neuer hochpräziser Test für leitlinienkonforme Diagnostik

Der neue Tni-Ultra™ Assay von Bayer HealthCare erfüllt als erster vollautomatischer Troponin-Test die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und des American College of Cardiology (ACC).

Jede durch Sauerstoffmangel ausgelöste, nicht-kurzfristige Erhöhung der Troponin-Konzentration oberhalb der 99. Perzentile der Normalgesunden zeigt ein Absterben von Herzmuskelzellen an und ist nach den Leitlinien der ESC und ACC als Myokardinfarkt zu interpretieren. Um diesen wichtigen Grenzwert zuverlässig nutzen zu können, fördern die Leitlinien darüber hinaus, dass an der 99. Perzentile eine Test-Unpräzision von nicht höher als 10% erreicht werden sollte.

Die bisher verfügbaren Troponin-Teste zeigen allerdings an bzw. oberhalb der 99. Perzentile schlechtere Präzisionsdaten als die geforderten 10%. In diesem Graubereich liegt eine gemäß den Leitlinien nicht ausreichende Testqualität vor, die eine zuverlässige Bestimmung der Messwerte erschwert und Unsicherheit in der Beurteilung der Patienten zur Folge haben kann. Ein klinisch sorgfältiges Vorgehen in diesem relevanten Entscheidungsbereich erfordert Nachmessung bzw.

Wiederholungsmessung und verursacht somit erhöhte Kosten.

Durch die außergewöhnlich hohe Präzision des Troponin I-Ultra-Tests entfällt der oben erwähnte Graubereich. Die exakten Messungen führen zu einer erhöhten Sicherheit und Kostenersparnis, erlauben eine überlegene Trennung von Normal- und Risikopopulationen und reduzieren damit die Gefahr, Risikopatienten zu übersehen.

Der Immuno-Assay basiert auf drei Antikörpern, die jeweils an der stabilen Region des Tni-Moleküls binden und damit die Sensitivität des Tests und die Stabilität der Messergebnisse positiv beeinflussen. Da der Test mit Serum, Heparin- oder Lithiumplasma und sogar EDTA-Plasma durchgeführt werden kann, ist für die gleichzeitige Bestimmung von BNP (B-Typ-natriuretisches Peptid) und Tni-Ultra™ nur noch ein Probenröhrchen notwendig. Eventuell erforderliche Wiederholungen, Verdünnungen und die Reflextests laufen vollautomatisiert ab. Die Testergebnisse liegen bereits nach 18 Minuten vor. Zusammen mit anderen kardiovaskulären Assays ist der neue Test für den ADVIA-Centaur®, ADVIA-Centaur® CP und ADVIA-Centaur® XP verfügbar.



ADVIA Centaur XP
Immunoassay System

Das neue ADVIA Centaur® XP Analysesystem ist der Nachfolger eines der erfolgreichsten Immunoassay-Systeme der Welt. Durch zahlreiche Weiter- und Neuentwicklungen konnte die Produktivität erheblich gesteigert werden. Seit September 2006 steht das System weltweit zur Verfügung. ADVIA Centaur XP ist prädestiniert für die konsolidierte Diagnostik in den Bereichen Herz-Kreislauf, Infektionsserologie, Onkologie, Fertilität, Anämie, Stoffwechselerkrankungen sowie Allergien. Weitere Assays sind in der Entwicklung.

Dr. Hermann Butz
Bayer Vital GmbH
Tel.: 0641/4003 120

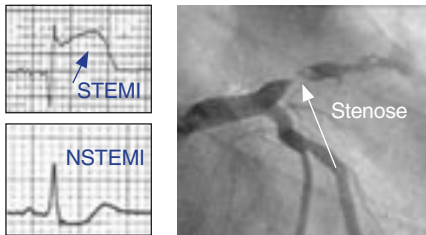
hermann.butz@bayerhealthcare.com

Leitliniengerechte Herzdiagnostik

„Time is Tissue“

Wer in der Notaufnahme eines Krankenhauses arbeitet, hat - beispielsweise beim akuten Koronarsyndrom - nicht viel Zeit. Leitlinien unterstützen eine schnelle Differenzialdiagnostik und steuern den Einsatz aufwändiger Untersuchungsverfahren.

Die aktuellen Leitlinien der europäischen und deutschen Fachgesellschaften für Kardiologie enthalten klare klinische (diagnostische und therapeutische) Behandlungspfade für das akute Koronarsyndrom. Dennoch steht die ärztliche Leistung klar im Vordergrund, wenn es zunächst darum geht, andere teilweise nicht minder gefährliche Krankheitsbilder wie die Aortendissektion oder die Lungenarterienembolie zu differenzieren.



Beim akuten Koronarsyndrom ist der erste Arzt-Patientenkontakt entscheidend. Mittels 12-Kanal-EKG wird zunächst unterschieden, ob eine Elevation der ST-Strecke vorliegt oder nicht. Ist dies der Fall, liegt ein transmuraler „ST-Elevations-Myokardinfarkt“ (STEMI) vor. Die aktuelle Studienlage zeigt, dass man solche Patienten so rasch wie möglich einer invasiven Diagnostik mittels Katheter zuführen muss, um dann das

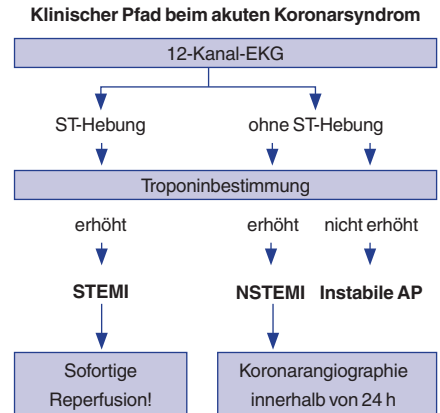
verschlossene Gefäß umgehend wieder zu eröffnen.

Dabei gilt „time is tissue“, da es eine enge Korrelation zwischen Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion nach Infarkt und der Langzeitüberlebensrate gibt. Die prähospitalen Lysetherapie sollte solchen Patienten vorbehalten bleiben, bei denen ein Katheterlabor nur mit einem Zeitverlust von über einer Stunde erreichbar ist oder bei denen trotz Reanimationsmaßnahmen kein suffizienter Rhythmus erreicht werden kann.

Liegt keine ST-Elevation vor, muss zunächst die Differenzierung zwischen einem NSTEMI (Infarkt ohne ST-Elevation) und einer instabilen Angina Pectoris erfolgen. Dies ist deshalb so wichtig, weil Patienten mit NSTEMI ein ähnlich hohes Risiko für lebensbedrohliche kardiale Komplikationen haben wie solche mit STEMI.

Diese Differenzierung gelingt mit Troponin, das aufgrund seiner hohen Spezifität für Herzmuskelgewebe eindeutige Ergebnisse liefert. Seit kurzer Zeit sind Tests verfügbar, die auch im niedrigen Messbereich so präzise sind, dass so gut wie keine diagnostische Grauzone mehr besteht.

Ist das Troponin erhöht und liegt definitionsgemäß ein NSTEMI vor, muss der Patient nach den Leitlinien innerhalb von 24 Stunden weiterer invasiver Diagnostik zugeführt werden. Aufwändige, strahlenbelastende Methoden wie z.B. ein Cardio-CT machen bei solchen Patienten keinen Sinn, denn die Wahrscheinlichkeit einer notwendigen Koronarintervention ist bei ihnen ohnehin sehr hoch. Zudem



reicht die Präzision der zwar schnellen, aber teuren CT-Untersuchung nicht aus, um Hauptstammstenosen oder eine Dreifgefäßerkrankung als Ursache der Troponin-Erhöhung auszuschließen.

Falls der initiale Troponinwert nicht erhöht ist und auch in den darauf folgenden sechs Stunden nicht positiv wird, gelten die Kriterien der weniger risikoreichen instabilen Angina Pectoris. Diese Patienten dürfen nach Stabilisierung und Sistieren der Beschwerden auch ambulant weiter behandelt werden.

Durch ein solches zielgerichtetes Vorgehen im Rahmen leitliniengerechter Pfade lassen sich einerseits teure und belastende Untersuchungen einsparen und andererseits Patienten diskriminieren, die hochwertiger Verfahren bedürfen, um gefährliche und in der Folge teure Komplikationen zu vermeiden. ■



Dr. Martin C. Heidt
 Universitätsklinikum
 Gießen und Marburg
 Martin.C.Heidt@innere.
 med.uni-giessen.de

Diagnostische Pfade im Fokus

Am 2. Oktober wurde auf der Jahrestagung der DGKL (www.dgkl.de) in Mannheim die Gründung einer Arbeitsgruppe „Diagnostische Pfade“ bekannt gegeben. Ihr Ziel wird es sein, wissenschaftlich fundierte Leitlinien für die tägliche Praxis zu erarbeiten. Die Ergebnisse sollen der Öffentlichkeit in Form einer Internetdatenbank zugänglich gemacht werden, damit nicht jedes Krankenhaus oder medizinische Versorgungszentrum das Rad neu erfinden muss. Die Aktivität entstand auf Initiative von Prof. Walter Hofmann, Chefarzt am Klinikum München. Prof. Lothar Thomas vom Nordwest-Krankenhaus Frankfurt, Herausgeber des Standardwerks

„Labor und Diagnose“, koordiniert die Zusammenarbeit der Autoren - in der Endausbaustufe sollen es etwa 50 sein.

Dem Team gehören weiterhin an: Prof. Karl Lackner, Universitätsklinik Mainz, als neuer Präsident der Gesellschaft, Prof. Georg Hoffmann, Herausgeber des Trillium-Reports, als Team-Koordinator und IT-Verantwortlicher, Prof. Johannes Aufenanger vom Klinikum Ingolstadt als Vermittler zwischen Krankenhaus und Nierdgelassenen und Dierk Meyer-Lürßen, Geschäftsführer des VdGH, als Vermittler zwischen Akademie und Industrie. ■

wh

MEDICA Symposium Nr. 207

Anspruch und Realität der diagnostischen Pfade



Eine öffentliche Veranstaltung über medizinische und ökonomische Aspekte klinisch-diagnostischer Pfade organisiert der VdGH am 16. November 2006, 10 bis 13 Uhr, auf der MEDICA (CCD.Süd Raum 6). Den Vorsitz haben Prof. W. Hofmann sowie der Gesundheitsökonom Prof. J. Wasem, Universität Duisburg-Essen.

Weitere Informationen: Dierk Meyer-Lürßen, Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (www.vdgh.de), Tel.: 069/2556-1730

Diagnostische Leitlinie für Infektionen bei Neugeborenen

Blutbild, CRP und Zytokine empfohlen

Nur wenigen ist bekannt, dass in Deutschland jedes 1000. Neugeborene durch bakterielle Infektionen lebensgefährlich bedroht ist. Eine soeben überarbeitete Leitlinie soll die Frühdiagnostik verbessern, um rasch und gezielt behandeln zu können.

Bei Neugeborenen beginnen invasive bakterielle Infektionen unspezifisch, verlaufen aber äußerst fulminant. Oft kommt es zur systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) mit rascher Progression zum septischen Schock. Bei Verzögerung in der Behandlung besteht ein hohes Risiko einer Meningitis bzw. anderer Spätschäden. Vor diesem Hintergrund kann es auch zur antibiotischen Überbehandlung mit allen unwillkommenen Folgen kommen.

Dies sind Gründe, die Infektionsdiagnostik bei Neugeborenen so zu standardisieren, dass eine rasche, sichere Erkennung zu frühzeitiger Behandlung führt. Anfang des Jahres wurde deshalb die Leitlinie „Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen“ von der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) aktualisiert und steht unter <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/024-008.htm> im Internet zur Verfügung.

Klinische Symptome wie Veränderung des Hautkolorits, Störungen von Atmung und Kreislauf oder instabile Körpertemperatur sind sensitive, aber unspezifische Zeichen. Deshalb ist das Hauptziel der initialen Labordiagnostik, aus den unspezifisch symptomatischen Neugeborenen die Infizierten herauszufinden.

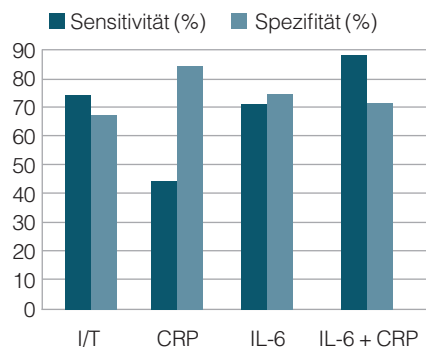
Drei Labortests werden in der neuen Leitlinie bei klinischem Infektionsverdacht empfohlen: Die Zytokine IL-6 oder IL-8, CRP und Blutbild mit Differenzierung. Letzteres besitzt die geringste diagnostische Wertigkeit: Es wird die Bildung des I/T-Quotienten (immature/total neutrophils) empfohlen, wobei methodische Schwierigkeiten (Statistik, Viskosität der Blutprobe, Definition von Stabkernigen, Zeitaufwand, Erfahrung) in praxi weit verbreitet sind. Das CRP ist ein später, spezifischer Marker und bestätigt eine Infektion, denn es steigt erst 12 bis 24 Stunden nach Infektionsbeginn an. Ein erhöhter Erstwert bei bereits bestehender Symptomatik besitzt einen hohen prädiktiven Wert; eine niedere CRP-Konzentration bei der Erstmessung schließt dagegen eine Infektion nicht aus. Serielle Messungen verbessern die Wertigkeit.

Umgekehrt verhalten sich IL-6 und IL-8: Ihnen kommt in den ersten Stunden der

Infektion die höchste Sensitivität zu, im Verlauf nimmt sie wegen ihrer kurzen Halbwertszeit ab. Die höchste Sensitivität bei akzeptablen Kosten besitzt die Kombination von CRP und IL-6 oder 8 bei Infektionsbeginn sowie eine CRP-Kontrolle nach 24 Stunden. Procalcitonin hat gegenüber CRP bei der Frühinfektion keine weiteren Vorteile.

Für alle Tests gilt, dass sie Ausdruck einer Entzündungsreaktion – auch nicht-bakterieller Genese – sind. Deshalb sind mikrobiologische Untersuchungen von Mutter, Kind und Plazenta wichtig. Als Entnahmeorte werden Introitus vaginae und Anus (Mutter), Blut-, Urinkultur (bei V.a. Harnwegsinfektion), Ohrabstrich, Trachealsekret (bei Beatmung) und Liquor (bei V.a. Meningitis) empfohlen.

Die Therapie setzt beim ersten klinischen Verdacht ein. Ihr Erfolg zeigt sich am sinkenden CRP-Verlauf. Die kalkulierte Antibiotikatherapie wird so gestaltet, dass Streptokokken, E. coli, Listerien, Enterokokken sowie – bei Spätinfektionen - klinikspezifische Hospitalkeime erfasst werden. Die Behandlung beträgt maximal zwei Tage, wenn sich der initiale Verdacht nicht bestätigt, bis zu einer Woche bei blandem Verlauf, bis 10 Tage bei Sepsis und über 10 Tage bei Meningitis und Osteomyelitis. ■



Empfohlene Infektionsmarker bei der Erstuntersuchung: Die höchste Wertigkeit hat die Kombination von IL-6 (oder 8) mit CRP.



PD Dr. med. Thorsten Orlikowsky, Oberarzt Abteilung Neonatologie und Jugendmedizin Tübingen
Thorsten.Orlikowsky@med.uni-tuebingen.de

Meningitis früh erkennen – Spätschäden vermeiden

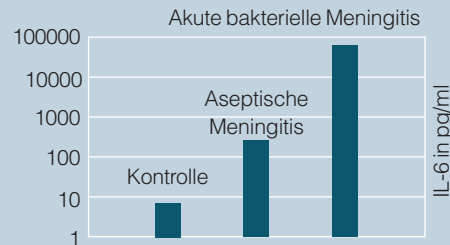
Während die aseptische Meningitis meist spontan ausheilt, ist die bakterielle Meningitis eine lebensbedrohliche Erkrankung mit hoher Mortalität. Bis zu 30% der Überlebenden erleiden neurologische und psychopathologische Folgeschäden (1). Deshalb ist eine frühe zielgerichtete Therapie entscheidend. Die Differenzierung der akuten Phase dieser Erkrankungen ist jedoch oft problematisch, da die Symptome sehr ähnlich sind. Die Bestimmung von Interleukin-6 im Liquor ist hilfreich bei der frühzeitigen Identifizierung von Patienten mit bakterieller Meningitis. Der Spiegel korreliert mit der Schwere der Erkrankung,

reflektiert sehr schnell Therapieerfolge und hilft, teure Behandlung bei falsch positiven Fällen zu vermeiden. Die nebenstehenden Entscheidungswerte basieren auf Kleine et al. (2) und sind an die neueste Testversion angepasst.

Dr. Peter Zwerenz,
pzwerenz@dpc-biermann.de

(1) Meli et al.: Schweiz Med Forum 43; 1016-1020; 2002

(2) Kleine et al.: Brain Research Bulletin 61; 287-297; 2003



IL-6 im Liquor differenziert hervorragend zwischen Kontrollen und verschiedenen Meningitisformen. Der Entscheidungswert für die Erkennung einer Meningitis beträgt 24 pg/ml, für die Abgrenzung bakterieller Formen 3.750 pg/ml. Die Sensitivitäten und Spezifitäten liegen zwischen 92,3 und 98,7%.