

Dem Vorhofflimmern auf der Spur

Ursachenabklärung nach einem ischämischen Schlaganfall mithilfe von Biomarkern

Die aktuellen Vorgehensweisen hinsichtlich Art und Dauer der Suche nach einem Vorhofflimmern infolge eines Embolic Stroke of Unknown Source (ESUS) sind unterschiedlich. (Atriale) natriuretische Peptide können als Biomarker die Entscheidung zur Dauer des prolongierten Monitorings nach Hirn-schlag erleichtern und gegebenenfalls auch therapeutische Implikationen haben. Der folgende Artikel bietet eine Übersicht über den aktuellen Stellenwert und Perspektiven von Biomarkern bei der Suche nach Vorhofflimmern.

Foto: z/vg



Johannes Frenger

von Johannes Frenger

Die Identifizierung der Ätiologie eines ischämischen Schlaganfalls stellt in der klinischen Praxis zum Teil eine Herausforderung dar. Zirka ein Viertel aller Hirnschläge gelten als kryptogen (1), bei etwa 20% davon kann nach Ausschluss einer kardialen Emboliequelle oder Stenose der hirnzuführenden Gefäße formell die Diagnose eines embolischen Hirnschlags unklarer Herkunft (embolic stroke of unknown source, kurz ESUS), gestellt werden (2).

Vorhofflimmern ist häufig, 1 bis 2% der Bevölkerung sind betroffen. Wegen des demografischen Wandels ist die Inzidenz in den letzten Jahrzehnten stetig angestiegen (3–5). Patienten mit kardioembolischem Hirn-schlag haben in der Regel schwerwiegendere Hirn-schläge, ein höheres Risiko für hämorrhagische Transformationen, sowie eine hohe Rezidivrate unter den Subgruppen, weshalb ein Vorhofflimmern möglichst zeitnah diagnostiziert und behandelt werden sollte (6, 7). Die European Stroke Organisation (ESO) empfiehlt beim ESUS zumindest ein prolongiertes Monitoring von über 48 Stunden für Patienten mit Schlaganfall oder TIA (transitorische ischämische Attacke) unbestimmter Ursache; zudem wird eine schwache Empfehlung für implantierbare Geräte ausgesprochen, da diese am ehesten aufgrund der längeren Aufnahmezeit die Möglichkeit der Detektion eines Vorhofflimmerns erhöhen. Je länger das Monitoring dauert, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, ein Vorhofflimmern zu diagnostizieren. Doch bedeutet längeres Monitoring eine höhere Belastung für den Patienten wie auch für das Gesundheitssystem, insbesondere im Hinblick auf Kosten durch Implantation, Explantation sowie Auswertung der erhobenen Daten von implantierbaren Loop

Recordern. Daher sind weitere Entscheidungshilfen zur Festlegung der Art des prolongierten Monitorings nötig.

Biomarker zur Detektion von Vorhofflimmern

Bereits in vielen Bereichen der Patientenversorgung sind Blutbiomarker im Einsatz: Dazu gehören beispielsweise Troponin für die Diagnose eines Herzinfarkts, Procalcitonin zur Entscheidung über den Beginn einer antimikrobiellen Therapie bei der Pneumonie oder natriuretische Peptide bei der Herzinsuffizienz. Ein Biomarker ist oft dann besonders wichtig, wenn die klinischen Parameter zur Entscheidung allein nicht genügen. So auch für die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Vorhofflimmerns. Von besonderer Relevanz sind hier die natriuretischen Peptide, die im erst kürzlich publizierten Review mit Metaanalyse von Cameron et al. bei weitem die stärkste Assoziation von allen identifizierten Biomarkern für die Detektion von Vorhofflimmern aufwiesen (8).

BNP und NT-proBNP

Brain natriuretic peptide (BNP) ist ein Peptid aus 32 Aminosäuren, das 1988 zum ersten Mal aus dem porzinen Hirn isoliert werden konnte. Es wird vor allem vom ventrikulären Myokard sezerniert und führt in erster Linie zu Vasodilatation und Diurese (9). Zahlreiche Studien konnten demonstrieren, dass BNP ein hilfreicher Marker zur Vorhersage einer NDAF (newly detected atrial fibrillation) ist (10–13). Yoshioka et al. erstellten zudem den mit Derivations- und Validationskohorte validierten iPAB-Score (iPAB = identified by past history of arrhythmia or antiarrhythmic agent use, atrial dilation, and BNP elevation) mit 3 Variablen: a) Rhythmusstörung in Vorgesichte/eingenommenes Antiarrhythmikum, b) links-

Tabelle:

Übersicht über die diagnostische Aussagekraft natriuretischer Peptide zur Vorhersage eines Vorhofflimmerns

Parameter	Bemerkung	AUC (95%-KI)	Sensitivität	Spezifität
I) BNP	prospektive Studie mit Derivations- (n = 294) und Validationskohorte (n = 155) (21)	0,88 (0,84–0,92)	0,84	0,78
	Metaanalyse aus 6 prospektiven Studien, n = 1930 für BNP (17)	0,82 (0,79–0,85)	0,83	0,74
BNP-iPAB-score	prospektive Studie mit Derivations- (n = 294) und Validationskohorte (n = 155) (14)	0,93 (0,88–0,98)	0,86	0,82
II) NT-proBNP	Metaanalyse aus 3 prospektiven Studien, n = 623 für NT-proBNP (17)	0,91 (0,88–0,93)	0,91	0,77
NT-proBNP – Graz AF Risk score	prospektive Studie, n = 150, Beobachtungszeitraum 1 Jahr, keine externe Validation (18)	0,85 (0,78–0,92)	0,92	0,67
III) MR-proANP	prospektive Studie, n = 1759, primärer Endpunkt NDAF nach prolongiertem Monitoring nach 1 Jahr (zunächst > 48-h-Holter-EKG, danach 7-Tage-EKG oder Eventrecorder). Beobachtungszeitraum 1 Jahr (19)	0,81 (0,76–0,86)	0,64	0,81

atriale Dilatation und c) Plasmaspiegel des BNP – ein Score von 4 Punkten ergab eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Neudiagnose eines Vorhofflimmerns (14). Alle Patienten wurden einem kontinuierlichen Monitoring während des stationären Aufenthalts und einem zusätzlichen 24h-Holter-EKG unterzogen. Von 449 Patienten konnte bei 45 Patienten ein Vorhofflimmern detektiert werden (19 durch Holter-EKG, 35 durch EKG-Monitoring). Die mediane Dauer des EKG-Monitorings lag bei 3 Tagen (1–8 Tage). Somit ist der Score nur ein Prädiktor für die frühe Phase nach einem Hirnschlag, da kein prolongiertes Monitoring durchgeführt wurde.

Auch für NT-proBNP, das ein Fragment des Prohormons vom BNP ist, zeigen Studien, dass es ein potenziell erfolgversprechender Marker für die Diagnose Vorhofflimmern sein könnte. Kneihsl et al. konnten zeigen, dass ein NT-proBNP-Wert < 505 pg/ml bei Bestimmung von innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme mit einem negativ prädiktiven Wert von 98% für das Vorliegen eines Vorhofflimmerns nach einem Jahr verbunden ist und somit eine potenzielle Selektionsmöglichkeit von Patienten für ein prolongiertes Monitoring darstellt. Patienten mit der Diagnose eines kryptogenen Hirnschlags nach 24 Stunden erhielten ein prolongiertes Monitoring, zunächst über 48 Stunden an der Telemetrie und anschließend mittels 24h-Holter-EKG sowie regulärer Pulskontrollen während des stationären Aufenthalts. Der Beobachtungszeitraum betrug ein Jahr, ein Vorhofflimmern wurde erst ab einer Dauer von 30 Sekunden als solches gewertet. Von 429 Patienten hatten 103 ein assoziiertes Vorhofflimmern bei lediglich 14 Patienten wurde dies im prolongierten Monitoring detektiert. Die Ergebnisse sind daher mit Vorsicht zu interpretieren, da der Endpunkt NDAF nur sehr selten auftrat, die Fallzahl eher gering war und der Score nicht extern validiert wurde. Eine grössere Studie mit Derivations- und Validationskohorte sowie gegebenfalls intensiviertem Monitoring zur Erhöhung der Detektion von Vorhofflimmern ist nötig, um die diagnostische Sicherheit zu verifizieren (15). Aus der gleichen Arbeitsgruppe folgte im Jahr 2022 der Graz AF-Risk-Score, der die Variablen Alter, elektro- und echokardiografische Merkmale,

NT-pro-BNP-Wert sowie auch zerebrale bildgebende Marker berücksichtigt (23). Auch dieser Score wurde bisher nicht extern validiert, ist jedoch im Hinblick auf die Parameter der umfangreichste, der viele Merkmale berücksichtigt, die auch in der Metaanalyse von Cameron et al. mit einem Vorhofflimmern assoziiert waren (8). Eine kürzlich publizierte Metaanalyse zur diagnostischen Sicherheit natriuretischer Peptide zur Neudiagnose von NDAF zeigte, dass NT-proBNP eine leicht bessere diagnostische Sicherheit als BNP aufweist, vermutlich wegen der höheren Halbwertszeit von NT-proBNP (120 vs. 20 Minuten) und der dadurch höheren Wahrscheinlichkeit einer Elevation auch nur bei paroxysmalem Vorhofflimmern (16). Doch war die diagnostische Sicherheit beider Marker in der Metaanalyse nicht ausreichend, um das Vorliegen eines bisher nicht diagnostizierten Vorhofflimmerns nur anhand des Biomarkers eindeutig vorherzusagen oder auszuschliessen (17). Zudem hat die Metaanalyse Limitationen, da die Art des kardialen Monitorings in den Studien zu heterogen war, die Zeit bis zur Diagnose des Vorhofflimmerns unterschiedlich lang war und spezielle Faktoren, wie z. B. das Vorliegen einer Niereninsuffizienz, ebenfalls nicht näher berücksichtigt wurde.

MR-proANP

Das atriale natriuretische Peptid (ANP) ist ein aus 28 Aminosäuren bestehendes natriuretisches Peptid, das vor allem durch die Vorhöfe als Reaktion auf eine Dehnung freigesetzt wird. Aus pathophysiologischer Sicht ist es daher ein noch interessanterer Marker, da das Hormon insbesondere bei atrialer Kardiopathie freigesetzt wird, die für das Vorhofflimmern von Relevanz ist. Die Hauptwirkungen des Hormons bestehen aus Natriurese, Relaxation der glatten Muskulatur und Inhibition der Aldosteronsekretion sowie einer Reduktion des Salzappetits (20). ANP zu detektieren ist jedoch sehr schwierig, da die Halbwertszeit lediglich 2 bis 5 Minuten beträgt. Das Vorhormon von ANP (MR-proANP) hat eine längere Halbwertszeit und ist daher zur Messung besser geeignet (21). Auch für die Abschätzung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Vorhofflimmerns ist MR-proANP ein guter Parameter. In einer prospektiven

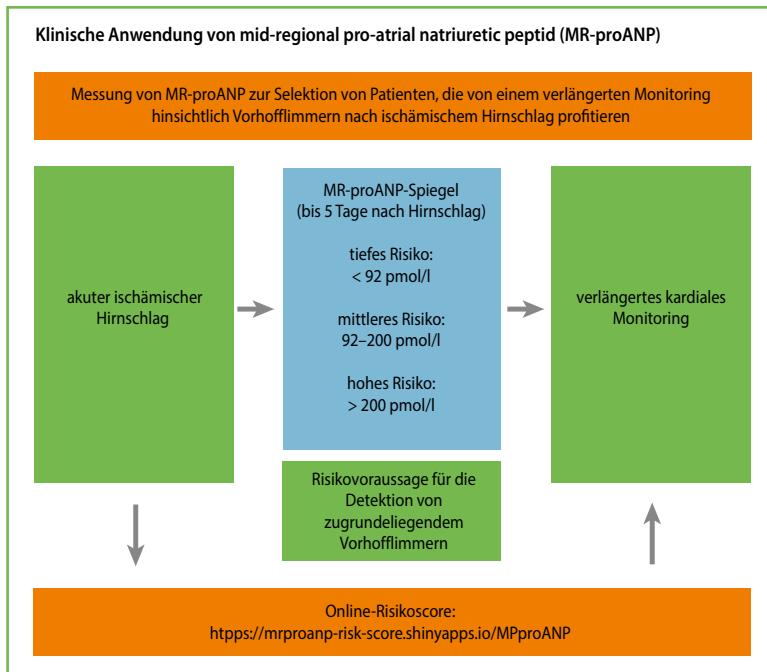


Abbildung: MR-proANP als Risikoprädiktor für das Vorliegen eines Vorhofflimmerns (modifiziert nach [19]).

Studie mit 788 Patienten von De Marchis und Katan et al. waren die Werte vom MR-proANP bei Patienten mit Vorhofflimmern zum Zeitpunkt der Entlassung nach Hirnschlag fast 2-mal so hoch wie bei Patienten ohne Diagnose Vorhofflimmern (22). Eine 2022 publizierte Studie von Schweizer et al. konnte diese Ergebnisse zudem in einer neuen und deutlich grösseren prospektiven Beobachtungsstudie mit externer Validierung bestätigen (19). Die Studie umfasste 175 Patienten mit akutem Hirnschlag mit Bestimmung vom MR-proANP innerhalb 24 Stunden nach Symptombeginn. Patienten ohne Vorhofflimmern erhielten erst ein 24-Stunden-Monitoring, danach (falls kein VHF entdeckt) zumindest ein 48h-Holter-EKG und falls noch immer kein Vorhofflimmern detektiert wurde, ein 7-Tage-Holter-EKG oder einen Eventrecorder. Der Beobachtungszeitraum betrug 12 Monate. Insgesamt wurde bei 84 Patienten (16%) ein NDAF diagnostiziert. Im Vergleich zum AS5F-Score erwies sich das Modell als präziser. Zudem konnte bestätigt werden, dass MR-proANP auch in der Lage ist, NDAF präzise vorherzusagen und somit die klinische Entscheidung zu einem prolongierten Monitoring zu verbes-

Merkmale:

- Natriuretische Peptide als Biomarker sind ein hilfreicher Bestandteil bei der Risikostratifikation für das Vorliegen eines Vorhofflimmerns.
- Vorteil: individualisiertere Diagnostik bei Schlaganfallpatienten, insbesondere im Hinblick auf die Dauer der Monitorings.
- Weitere Studien zum direkten Vergleich der diagnostischen Sicherheit zwischen BNP, NT-proBNP und MR-proANP sind notwendig.
- Es gilt zudem zu beweisen, ab welcher Dauer ein Vorhofflimmern als klinisch relevant einzustufen ist, um Übertherapie und unnötige Antikoagulation zu vermeiden.

sern. Die diagnostische Sicherheit ist nicht so hoch wie die von BNP und NT-proBNP – eine direkte Vergleichbarkeit der AUC ist jedoch aufgrund unterschiedlicher Populationen, unterschiedlicher Methodologie und Einschlusskriterien, Dauer eines atrialen Runs zur Diagnose eines Vorhofflimmerns und Zeitraum des Follow-Up und Art des prolongierten Monitorings nicht möglich.

Die aktuellen Guidelines der European Stroke Association weisen ebenfalls darauf hin, dass Blutbiomarker die Wahrscheinlichkeit für die Detektion eines bisher nicht detektierten Vorhofflimmerns erhöhen können, lehnen es jedoch ab, Patienten mit ESUS ein prolongiertes Monitoring bei bestimmten gemessenen Werten vorzuhalten (23). Weitere Studien zur Implikation der Biomarker in den klinischen Alltag sind notwendig. Es gilt herauszufinden, ab welcher Dauer ein Vorhofflimmern als klinisch relevant einzustufen ist, um Übertherapie und unnötige Antikoagulation zu vermeiden (24). Zudem ist ungewiss, ob die Indikation zur Antikoagulation unter alleinigem Einbezug von Biomarkern erweitert werden könnte. Ausstehend sind dazu Ergebnisse aus Studien, die untersuchen, ob eine Antikoagulation nach stattgehabtem Hirnschlag aufgrund erhöhter natriuretischer Peptide wie MR-proANP (MOSES-Studie) oder NT-proBNP (ARCADIA-Studie) als Marker für eine Kardiopathie die Rate an erneuten Hirnschlägen senken könnte, um schon vor eventuell detektiertem Vorhofflimmern eine Indikation zur Antikoagulation zu haben und die Zeit bis zur Diagnose und damit auch Therapie zu minimieren (25, 26). Interessant sind zudem die Ergebnisse der STROKE-AF-Studie, die auch bei Patienten mit Hirnschlag mit vermuteter makroangiopathischer oder mikroangiopathischer Ätiologie bei 12% und Patienten innerhalb eines Jahres mittels invasivem Eventrecorder ein Vorhofflimmern nachweisen konnten (27). Ob diese Detektion jedoch von klinischer Bedeutung ist, bleibt ungewiss. ●

Korrespondenzadresse:

Dr. Johannes Frenger
 Klinik für Neurologie
 Universitätsspital Basel
 Petersgraben 4
 4031 Basel
 E-Mail: johannes.frenger@usb.ch

Referenzen:

1. Dhakal P et al.: Cryptogenic Stroke. N Engl J Med. 2016;375(11):e26. doi:10.1056/NEJMc1609156.
2. Hart RG et al.: Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. Lancet Neurol. 2014;13(4):429-438. doi:10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
3. Chugh SS et al.: Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. Circulation. 2014;129(8):837-847. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
4. Piccini JP et al.: Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. Circulation. Cardiovascular quality and outcomes. 2012;5(1). doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.962688
5. Go AS et al.: Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001;285(18):2370-2375. doi:10.1001/jama.285.18.2370.
6. Tu HT et al.: Pathophysiological determinants of worse stroke outcome in atrial fibrillation. Cerebrovascular diseases. 2010;30(4). doi:10.1159/000316886.
7. Kolominsky-Rabas PL et al.: Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria. Stroke. 2023; 2023.000Z. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hs1201.100209>.

8. Cameron A et al.: Biomarkers for atrial fibrillation detection after stroke: systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2021;97(18). doi:10.1212/WNL.00000000000012769.
9. Tsutamoto T et al.: Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1997;96(2):509-516. doi:10.1161/01.cir.96.2.509.
10. Okada Y et al.: Brain natriuretic peptide is a marker associated with thrombus in stroke patients with atrial fibrillation. *J Neurol Sci*. 2011;301(1-2):86-89. doi:10.1016/j.jns.2010.10.017.
11. Shibasaki K et al.: Brain natriuretic peptide levels as a predictor for new atrial fibrillation during hospitalization in patients with acute ischemic stroke. *The American journal of cardiology*. 2012;109(9). doi:10.1016/j.amjcard.2011.12.022.
12. Wasser K et al.: Brain natriuretic peptide and discovery of atrial fibrillation after stroke: a subanalysis of the Find-AFRANDOMISED Trial. *Stroke*. 2020;51(2). doi:10.1161/STROKEAHA.119.026496.
13. Wachter R et al.: Natriuretic peptides for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemia—the Find-AF study. *PLoS one*. 2012;7(4). doi:10.1371/journal.pone.0034351.
14. Yoshioka K et al.: A score for predicting paroxysmal atrial fibrillation in acute stroke patients: iPAB Score. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(10). doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.019.
15. Kneihsl M et al.: Blood biomarkers of heart failure and hypercoagulation to identify atrial fibrillation-related stroke. *Stroke*. 2019;50(8):2223-2226. doi:10.1161/STROKEAHA.119.025339.
16. Goetze JP et al.: Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(11):698-717. doi:10.1038/s41569-020-0381-0.
17. Zhang K et al.: Cardiac natriuretic peptides for diagnosis of covert atrial fibrillation after acute ischaemic stroke: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Stroke and vascular neurology*. 2021;6(1). doi:10.1136/svn-2020-000440.
18. Kneihsl M et al.: Predicting atrial fibrillation after cryptogenic stroke via a clinical risk score—a prospective observational study. *European journal of neurology*. 2022;29(1). doi:10.1111/ene.15102.
19. Schweizer J, Arnold M, König IR et al.: Measurement of Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide to Discover Atrial Fibrillation in Patients With Ischemic Stroke. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(14). doi:10.1016/j.jacc.2022.01.042.
20. Hedner T, Hedner J, Andersson O, Persson B, Pettersson A. ANP – a cardiac hormone and a putative central neurotransmitter. *Eur Heart J*. 1987;8 Suppl B:87-98. doi:10.1093/eurheartj/8.suppl_b.87.
21. Rosenzweig A et al.: Atrial natriuretic factor and related peptide hormones. *Annu Rev Biochem*. 1991;60:229-255. doi:10.1146/annurev.bi.60.070191.001305.
22. Marchis GM de et al.: Midregional proatrial natriuretic peptide improves risk stratification after ischemic stroke. *Neurology*. 2018;90(6):e455-e465. doi:10.1212/WNL.0000000000004922.
23. Rubiera M et al.: European Stroke Organisation (ESO) guideline on screening for subclinical atrial fibrillation after stroke or transient ischaemic attack of undetermined origin. *Eur Stroke J*. 2022; 7(3):VI. doi: 10.1177/23969873221099478.
24. La Sposato et al.: Very short paroxysms account for more than half of the cases of atrial fibrillation detected after stroke and TIA: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2015;10(6). doi:10.1111/ijvs.12555.
25. Kamel H et al.: The Atrial cardiopathy and antithrombotic drugs in prevention after cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke*. 2019;14(2):207-214. doi:10.1177/1747493018799981.
26. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03961334>
27. Richard A et al.: Effect of long-term continuous cardiac monitoring vs usual care on detection of atrial fibrillation in patients with stroke attributed to large- or small-vessel disease: the STROKE-AF randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(21):2169-2177. doi:10.1001/jama.2021.6470.