

**Einfluss geschlechtsspezifischer Grenzwerte für den Biomarker Troponin T in der
Risikostratifizierung des akuten Koronarsyndroms**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Neuffer, Niklas Fajar
aus Schwäbisch Hall

Gießen (2023)

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. Till Keller

Gutachter: Prof. Dr. med. Helge Möllmann

Tag der Disputation: 21.02.2024

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Hintergrund – Koronare Herzkrankheit.....	1
1.2	Myokardinfarkt – Pathophysiologische Definition.....	4
1.3	Myokardinfarkt – Formale Definition.....	6
1.4	Myokardinfarkt – Diagnostik.....	11
1.5	Risikostratifizierung – Koronare Herzkrankheit.....	17
1.6	Risikostratifizierung – Myokardinfarkt.....	19
1.7	Kardiale Troponine – Testverfahren in der Evaluation des Herzinfarktes.....	21
1.8	Kardiale Troponine – Geschlechtsspezifität.....	24
1.9	Kardiale Troponine – Im US-amerikanischen Gesundheitssystem.....	25
2	Studienziel.....	26
3	Methodik.....	27
3.1	Studienkohorte.....	27
3.2	Projektablauf.....	28
3.3	Untersuchungsmethoden.....	29
3.4	Statistische Auswertung.....	30
4	Ergebnisse.....	32
4.1	Patientencharakteristika.....	32
4.2	Übersicht der Risikostratifizierung der hs-cTnT- und cTnT-Testverfahren im Vergleich.....	34
4.3	Evaluation der hs-cTnT-Grenzwerte – International-einheitlich (14 ng/L) vs. US-einheitlich (19 ng/L).....	40
4.4	Evaluation der hs-cTnT-Grenzwerte – US-einheitlich (19 ng/L) vs. US-geschlechtsspezifisch (♂ 22 ng/L; ♀ 14 ng/L).....	42
5	Diskussion.....	45
5.1	Diskussion der Ergebnisse.....	46
5.2	Diskussion der Kohorte.....	50
5.3	99. Perzentile als Grenzwert.....	51
5.4	Definition einer gesunden Normalbevölkerung.....	52
5.5	Geschlechtsspezifische Grenzwerte.....	55
5.6	Limitationen.....	60
5.7	Schlussfolgerung und Ausblick.....	61
6	Zusammenfassung.....	63
7	Summary.....	64
	Abkürzungsverzeichnis.....	65
	Abbildungsverzeichnis.....	66
	Tabellenverzeichnis.....	68
	Literaturverzeichnis.....	69
	Publikationsverzeichnis.....	76
	Erklärung zur Dissertation.....	77
	Danksagung.....	78

1 Einleitung

Die vorliegende Dissertation vergleicht ausgewählte Troponin T Grenzwerte unterschiedlicher Testverfahren zur Überlebensrate nach einem Myokardinfarkt. Es handelt sich hierbei um eine labortechnische Evaluation von herzmuskelzellspezifischen Biomarkern zur prognostischen Risikostratifizierung.

1.1 Hintergrund – Koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit gilt im Volksmund als eine Erkrankung des modernen Menschen. Vor allem der heutige Lebensstil soll der Krankheit zu Grunde liegen. Allerdings konnte Randall Thompson mit seinem Team im Jahre 2013 das Krankheitsbild in Mumien von vor 4000 Jahren nachweisen. Die Autoren beschreiben, wie sie Ganzkörper-CT-Scans von 137 Mumien aus vier geographischen Regionen untersuchten. In 47 von 137 (34 %) der Mumien konnte eine wahrscheinliche oder definitive Atherosklerose festgestellt werden. Die Autoren äußern die Vermutung, dass die Atherosklerose schon beim vormodernen Menschen vorhanden war¹.

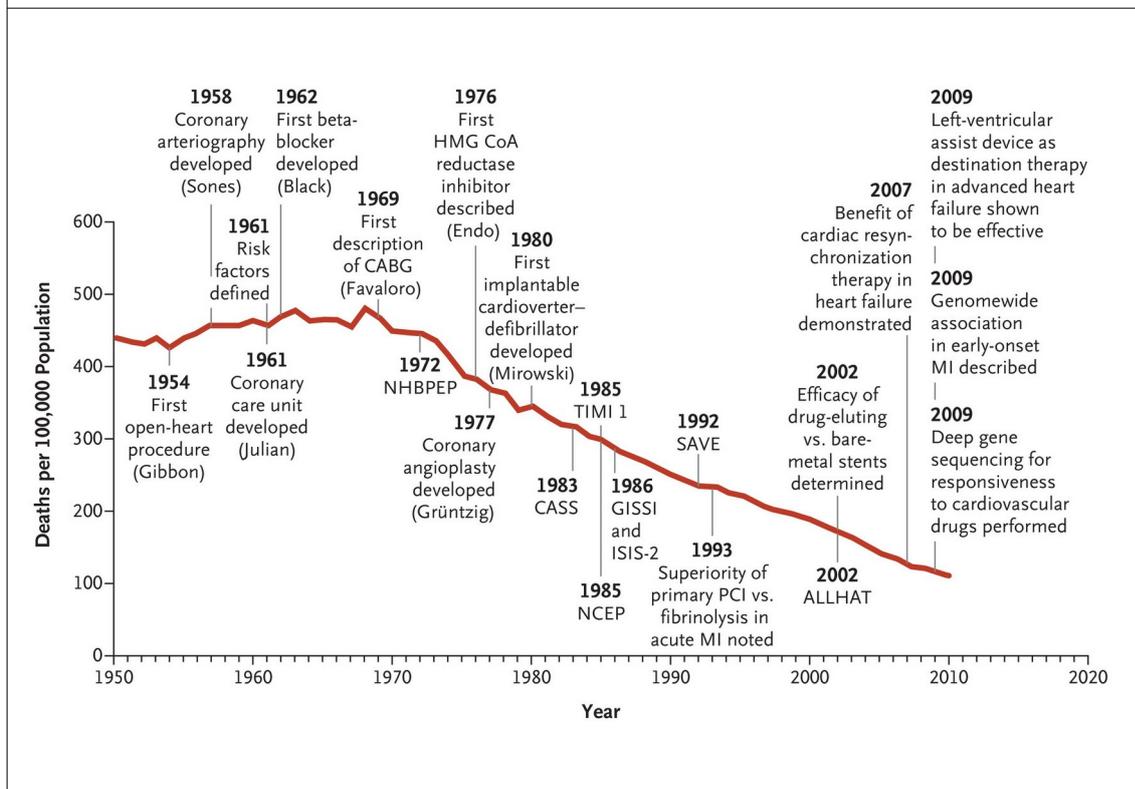
Trotz des seit Jahrhunderten bekannten Krankheitsbildes war die Pathogenese der koronaren Herzkrankheit und des Myokardinfarkts weithin unbekannt. Im späten 19. Jahrhundert zeigten Autopsieuntersuchungen erstmals einen Zusammenhang zwischen Koronararterienthrombosen und einem Myokardinfarkt. Der Pathologe Ludvig Hektoen (1863-1951) schlussfolgerte im Jahre 1892 eine Thrombose der Koronararterien als Ursache eines Myokardinfarkts. Ein Zusammenhang zwischen einem Thrombus in einer Koronararterie und den klinischen Auswirkungen wurde erstmals Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieben. Dennoch wurde erst zu Beginn des 21. Jahrhunderts der klinisch-pathologische Prozess, der der Koronarthrombose, der Myokardnekrose und dem klinischen Erscheinungsbild des heutigen akuten Koronarsyndroms (ACS) zu Grunde liegt, aufgeklärt. Heute ist es Konsens, dass eine Sauerstoffunterversorgung eines Herzmuskelgebiets die Grundlage eines akuten Koronarsyndroms darstellt (zitiert nach Thygesen et al 2019²).

In den Anfängen des 20. Jahrhunderts wurde erkannt, dass Myokardinfarkte nicht zwangsläufig tödlich verlaufen, wie man zuvor angenommen hatte. Die Ärzte etablierten unterschiedliche Behandlungsmethoden. So stellte James Herrick 1912 die

Bedeutung der Bettruhe fest³. Über viele Jahre hinweg waren Ruhe und unterstützende Maßnahmen die einzigen verfügbaren Behandlungsmethoden nach Myokardinfarkten. Erst in den 1960er Jahren wurden erstmals kardiologische Stationen eingeführt. Die damalige Therapie umfasste besonders pharmakologische Interventionen wie beispielsweise Antiarrhythmika, Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzen. Begrenzung der Infarktgröße durch Reperfusion mittels perkutaner transluminaler Koronarangioplastie und chirurgische Therapien wie eine koronare Bypass Operation am Herzen (CABG) wurden um die 1960er etabliert. All diese Therapien senkten die Mortalität im Krankenhaus um zirka die Hälfte⁴.

Die Mortalität und die Auswirkungen der Therapiemöglichkeiten im Verlauf der Jahre seit 1960 sind in Abbildung 1.1 zu sehen. Wegen des immensen Fortschrittes in Hinsicht der therapeutischen Möglichkeiten wünschten sich Ärzte bessere diagnostische Verfahren zur Identifizierung von Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt (AMI). Eine effiziente und zeitnahe Diagnostik als wesentlicher Kernpunkt der evidenzbasierten Medizin ist auch die Grundlage für die richtige Therapieentscheidung. Das höchste Sterberisiko besteht innerhalb der ersten Stunden nach Auftreten des AMI².

Abbildung 1.1: Rückgang der Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Verhältnis zu wissenschaftlichen Fortschritten



ALLHAT= Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; CABG = Coronary Artery Bypass Crafting ; GISSI = Italian Group for the Study of Streptokinase in Myocardial Infarction; HMG CoA = 1-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzym A ; CASS = Coronary Artery Surgery Study; TIMI 1 = Thrombolysis in Myocardial Infarction 1; NCEP = National Cholesterol Education Program; NHBPEP = National High Blood Pressure Education Program; GISSI = ; ISIS-2 = Second International Study of Infarct Survival; Quelle: „A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction“; Quelle: Nabel und Braunwald 2012³, Copyright Massachusetts Medical Society

1.2 Myokardinfarkt – Pathophysiologische Definition

Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache weltweit dar⁵. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind im Jahre 2019 über 18,9 Millionen Todesfälle, 16 % der Gesamtmortalität, auf eine ischämische Herzkrankheit zurückzuführen. Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursachen jährlich 3,9 Millionen Todesfälle in Europa und über 1,8 Millionen Todesfälle in der Europäischen Union. Bei Männern sind ischämische Herzerkrankungen für 862.000 Todesfälle (19 % aller Todesfälle), bei Frauen für 877.000 Todesfälle (20 % aller Todesfälle) in Europa ursächlich⁶.

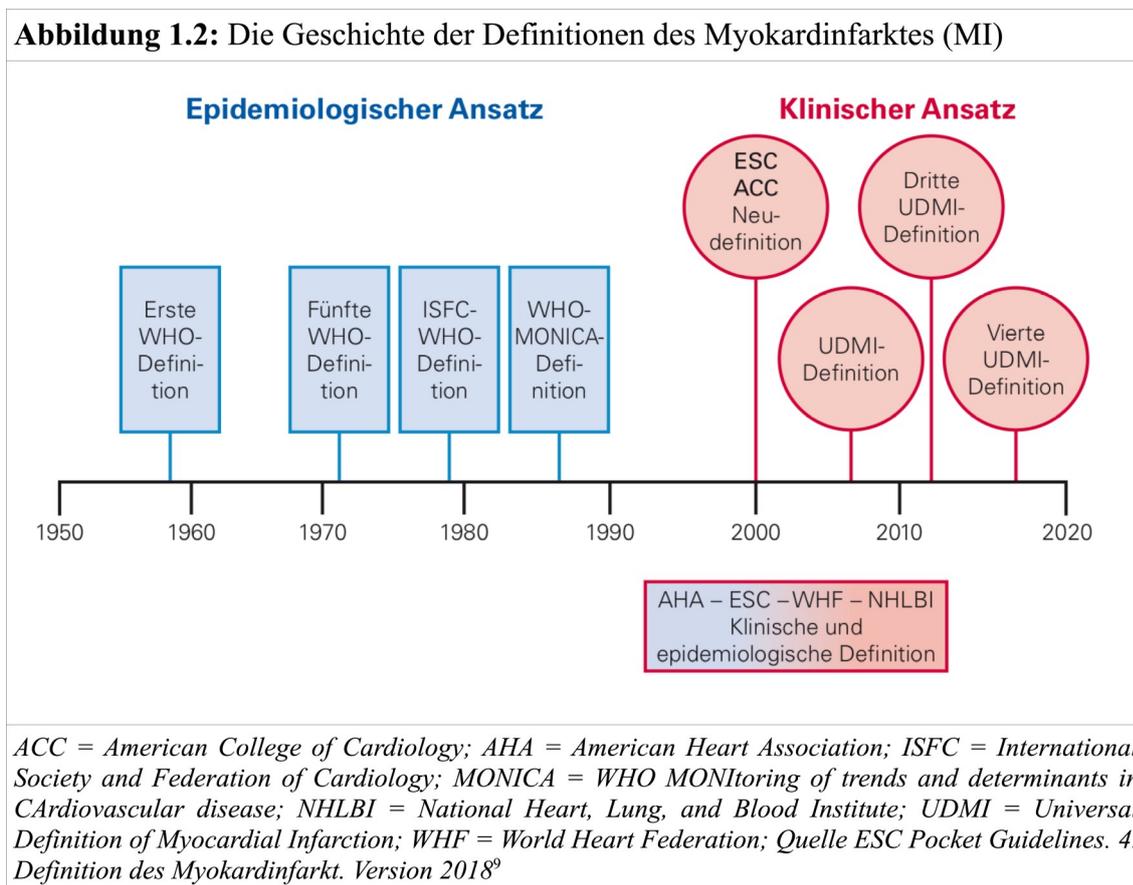
Der Myokardinfarkt (MI) in all seinen Ausprägungen ist die am häufigsten auftretende Manifestation der koronaren Herzkrankheit⁷. Wenn eine Koronararterie teilweise oder vollständig blockiert ist, wird der Blutfluss zum Herzmuskel reduziert. Dies führt zu einem Zelluntergang des versorgten Herzmuskelareals und somit zu einer Myokardschädigung. Elektrokardiographisch werden zwei Formen des Myokardinfarkts unterschieden: der ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) und der Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI). STEMI kann anhand charakteristischer Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) erkannt werden, insbesondere durch eine Anhebung des ST-Segments. Im Gegensatz dazu wird das Fehlen einer ST-Strecken-Hebung und das Vorhandensein eines positiven kardialen Biomarkers wie Troponin als NSTEMI bezeichnet². Trotz der vielfältigen und intensiven Forschung des Krankheitsbildes ist und bleibt der Herzinfarkt ein wichtiges Feld der aktuellen Forschung auf dem Gebiet der Kardiologie.

Pathophysiologisch betrachtet besteht beim Myokardinfarkt ein Ungleichgewicht zwischen dem Angebot und dem Verbrauch von Sauerstoff im Gewebe des Herzmuskels. Dieses Ungleichgewicht tritt in der Regel infolge einer Arteriosklerose der Koronargefäße auf, die auch als koronare Herzkrankheit (KHK) bezeichnet wird. Kommt es zu einem Verschluss eines Koronargefäßes kommt es zu der erwähnten Minderversorgung, ursächlich für das charakteristische Schmerzbild. Es folgt ein Untergang von Herzmuskelzellen mit anschließender Narbenbildung. Dies kann zu

Funktionsverlust bis hin zu einer progredienten Herzinsuffizienz führen. Je länger die Ischämiezeit ist, desto größer ist das betroffene Areal. Dieser Erkenntnis entsprechend entwickelte sich die in der Notfallmedizin gebräuchliche Losung: "Time is Muscle". Eine unverzügliche Diagnosestellung, Risikobewertung und Beginn einer Therapie sind von entscheidender Bedeutung, um das klinische Ergebnis des Patienten mit typischer Symptomatik eines akuten Koronarsyndroms (ACS) zu verbessern⁸.

1.3 Myokardinfarkt – Formale Definition

Die präzise und einheitliche Definition des Myokardinfarkts ist von großer Bedeutung aufgrund der signifikanten Sterblichkeitsrate, die mit dieser Erkrankung einhergeht. Durch ein frühzeitiges Erkennen des Myokardinfarktes und die zügige Einleitung einer angemessenen Behandlung kann die Prognose der Patienten entscheidend verbessert werden. Im Verlauf der Geschichte wurden verschiedene Definitionen des akuten Myokardinfarkts (AMI) verwendet. Es war ein langwieriger Prozess, bis die aktuelle weltweit anerkannte einheitliche Definition des Myokardinfarkts erreicht wurde, siehe Abb. 1.2.



Vor einer einheitlichen Definition führte eine Uneinigkeit der Bezeichnung Myokardinfarkt zu Verwirrung und Kontroversen. Daher erarbeiteten Arbeitsgruppen der WHO eine Definition des akuten Myokardinfarkts, die auf der Elektrokardiographie basierte und für den epidemiologischen Gebrauch gedacht war. Als Ergebnis

veröffentlichte die WHO im Jahre 1971 eine erste standardisierte Definition des AMI. Biomarker und die damit verbundenen Tests wurden aufgrund ihrer mangelnden Spezifität und Reproduzierbarkeit nicht berücksichtigt².

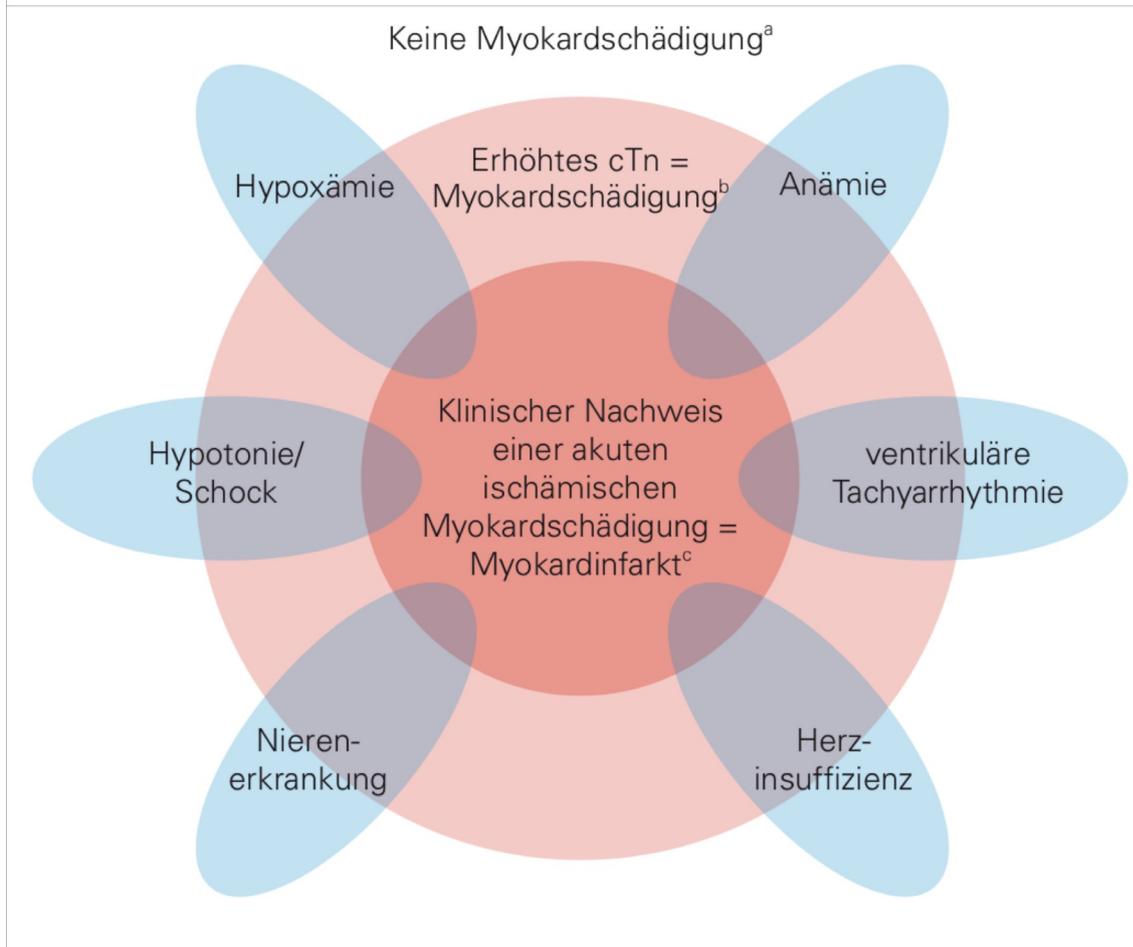
Durch die technische Umsetzung verbesserter Troponin Tests änderten sich die diagnostischen Möglichkeiten der Herzinfarkt Diagnostik grundlegend. Durch einfache Blutuntersuchungen war es um die Jahrtausendwende möglich Herzschädigungen einfach und präziser zu erkennen. Dies widerspiegelte sich auch in der allgemeinen Definition wider. Im Jahr 2000 schlugen die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und das American College of Cardiology (ACC) eine neue Definition vor. Die First Global MI Task Force definierte den Myokardinfarkt als jede Form von kardialer Gewebsnekrose einhergehend mit einer kardialen Ischämie. Gleichzeitig verbesserten sich die Testverfahren für Biomarker in Bezug auf ihre Sensitivität. Aus diesem Grund ersetzten die kardialen Troponine (cTn) das EKG als Goldstandard für die Diagnose. Damit brach ein neues „Zeitalter“ der Herzinfarkt Diagnostik an. Zusätzlich zum 12-Kanal-EKG wurden auch die kardialen Troponine als Biomarker zur Sicherung der Diagnose hinzugezogen¹⁰. Nähere Ausführungen zu den Troponinen finden sich im Kapitel „1.4 Myokardinfarkt – Diagnostik“. Im Jahr 2007 wurden diese Prinzipien weiterentwickelt und verfeinert. Die Second Global MI Task Force hob in einem Konsensdokument insbesondere die verschiedenen Bedingungen hervor, die zu einem MI führen können und ergänzte den Myokardinfarkt um fünf Untergruppen¹¹.

Durch die Entwicklung hochsensitiver Test-Assays war eine weitere Entwicklung der Definition möglich. Aufgrund Unterschiede in der Diagnose von Nekrosen des Herzens, insbesondere bei kritischen Erkrankungen sowie nach Revaskularisation oder Herzoperation, wurde die Definition des AMI erneut überarbeitet und erweitert. Im Jahr 2012 wurde die dritte universelle Definition des Myokardinfarkts von der ESC und ACC veröffentlicht¹².

Eine breite klinische Anwendung und die damit einhergehenden Erkenntnisgewinne führten im Jahr 2018 zu der von der ESC und ACC veröffentlichten aktuellen vierten universellen Definition des Myokardinfarkts. Dabei wurden die bereits bestehenden

Kategorisierungen weiter differenziert und um zusätzliche diagnostische Aspekte und Begleiterkrankungen erweitert. Es wurde auch ein Unterschied zwischen Myokardischämie und nichtischämischer Myokardverletzung definiert, siehe Abbildung 1.3. Eine Erhöhung des Troponins über den Wert der 99. Perzentile ist als Myokardverletzung, in Verbindung mit einer Ischämie, als Myokardinfarkt definiert².

Abbildung 1.3: Bandbreite der Myokardschädigung, von keine Schädigung bis Myokardinfarkt



^a Keine Myokardschädigung = cTn-Werte \leq 99. Perzentil ORW oder nicht nachweisbar.

^b Myokardschädigung = cTn-Werte $>$ 99. Perzentil ORW

^c Myokardinfarkt = klinischer Nachweis für Myokardischämie und Anstieg und/oder Abfall der cTn-Werte $>$ 99. Perzentil ORW.

Diese myokardialen Kategorien können bei verschiedenen klinischen Entitäten vorkommen, beispielsweise bei ventrikulärer Tachyarrhythmie, Herzinsuffizienz, Nierenerkrankung, Hypotonie/Schock, Hypoxämie und Anämie

Quelle: ESC Pocket Guidelines. 4. Definition des Myokardinfarkt. Version 2018⁹

Universelle Definition

Der akute Myokardinfarkt definiert eine Myokardiozytennekrose in einer klinischen Situation die mit einer akuten Myokardischämie einhergeht. Zur Diagnosestellung wird ein Anstieg und/oder ein Abfall des Troponins, idealerweise eines hochsensitiven Troponins (hs-cTn) benötigt. Dabei muss mindestens ein Troponinwert über der 99. Perzentile liegen und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein⁹:

- (1) Symptome einer myokardialen Ischämie.
- (2) Neue ischämische Veränderungen im EKG.
- (3) Entstehung pathologischer Q-Wellen im EKG.
- (4) Bildgebender Nachweis einer Schädigung des vitalen Herzmuskels oder einer neuen regionalen Wandbewegungsstörung, die mit einer ischämischen Ursache zusammenhängt.
- (5) Intrakoronarer Thrombus, der bei einer Angiographie oder Autopsie entdeckt wurde.

Die vierte universelle Definition des Myokardinfarkts unterscheidet fünf Unterformen. Typen 1, 2 und 3 repräsentieren verschiedene Pathogenesen des akuten Myokardinfarkts, während Typen 4 und 5 auf einen Myokardinfarkt nach einer Koronarintervention (PCI) oder einer koronaren Bypass-Operation (CABG) verweisen. Diese Arbeit befasst sich speziell mit dem akuten Myokardinfarkt. Eine grafische Darstellung der Myokardinfarkte Typ 1 und Typ 2 sind in Abbildung 1.4 und 1.5 dargestellt.

Abbildung 1.4: Myokardinfarkt Typ 1

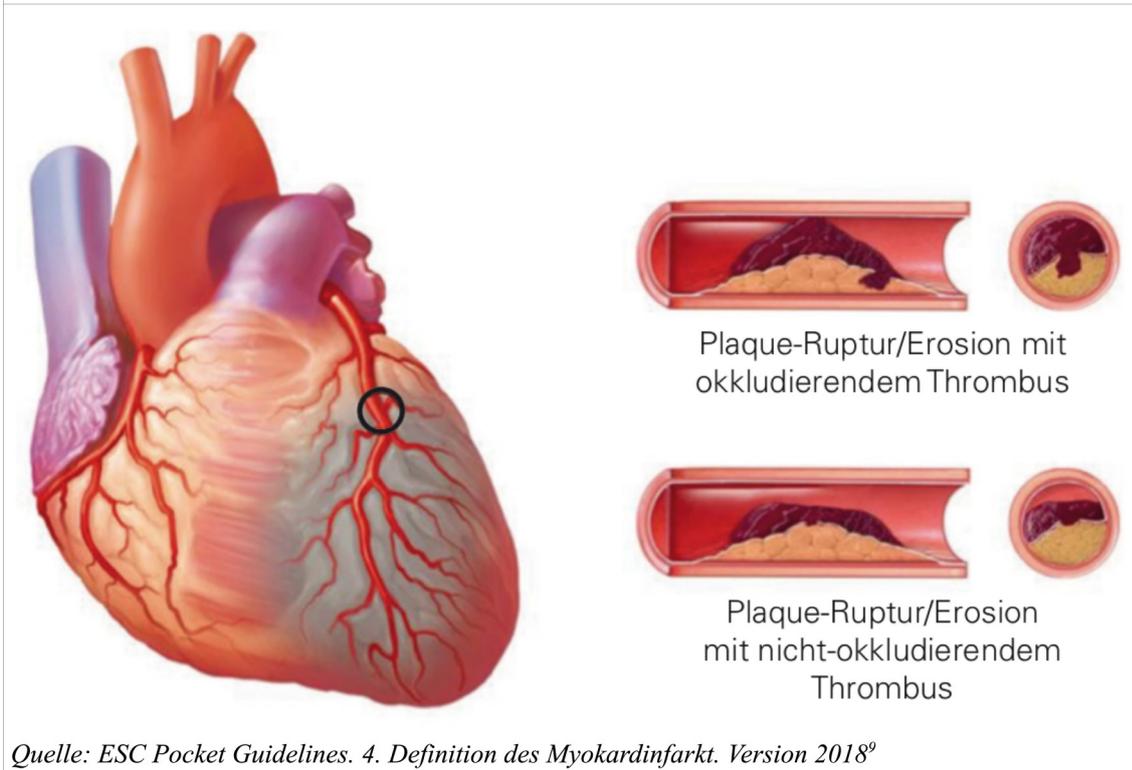
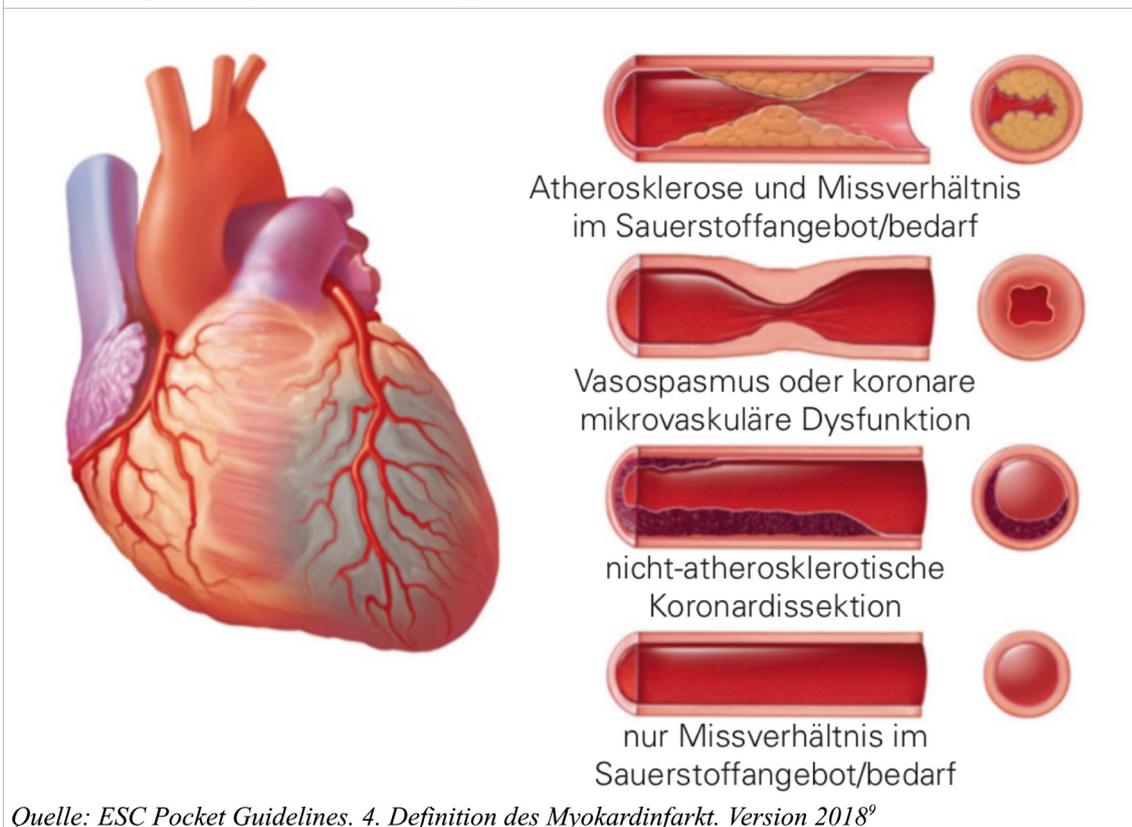


Abbildung 1.5: Myokardinfarkt Typ 2



1.4 Myokardinfarkt – Diagnostik

Die Diagnose eines Myokardinfarkts beruhte historisch auf dem Vorhandensein der typischen Symptomatik oder der Veränderungen im EKG und einem Anstieg der Serumkonzentrationen von Herzmuskelenzymen. Die Untersuchungsmethode zum Nachweis stofflicher Marker wie beispielsweise die Herzmuskelenzyme war eine vielversprechende Methode. Vor den 2000er Jahren erfüllten die damaligen Testverfahren zum Nachweis von Herzmuskelenzymen jedoch nicht die benötigte Spezifität als alleinige Diagnosewerkzeuge.

Bei typischem klinischen Erscheinungsbild kann es zu fehlenden EKG-Veränderungen und/oder zu keinen erhöhten Herzmuskelenzymen kommen, eine stabile Angina Pectoris. Bei dieser speziellen Untergruppe von Patienten muss der behandelnde Arzt in der Notaufnahme entscheiden, ob der Patient zur Beobachtung im Klinikum bleibt oder entlassen werden kann. Eine falsche Einschätzung der Situation kann einerseits zu unangemessenen Einweisungen von Patienten und dem wirtschaftlichen Folgen für das Krankenhaus und dem Gesundheitssystem führen. Andererseits kann es zu einem Verkennen der dringlichen medizinischen Behandlung des Patienten und den daraus resultierenden Folgen bis hin zum Tode führen¹³. Daher wurde mit großer Dringlichkeit nach einem hochempfindlichen und spezifischen Test für einen akuten Myokardinfarkt gesucht.

Anfang der 2000er Jahre wurde mit der Einführung von spezifischen Testverfahren der kardialen Biomarker ein solches Werkzeug den behandelnden Ärzten an die Hand gegeben. Kardiale Biomarker sind Substanzen, die durch eine Schädigung der Herzmuskelzellen im Blut mittels Immunoassay nachgewiesen und gemessen werden können.

Eine Ischämie führt zu einer Membranstabilität der Zelle. Als Folge kommt es während eines Myokardinfarkts zur Freisetzung von Strukturproteinen und anderen intrazellulären Makromolekülen in das kardiale Interstitium und schließlich in den peripheren Blutkreislauf. Zu diesen Biomarkern der myokardialen Nekrose gehören beispielsweise CK, CK-MB, Myoglobin oder Laktatdehydrogenase. Spezifische Biomarker sind kardiale Troponin T und I (cTnT und cTnI).

In den 1970er und 1980er war für die Diagnose des Myokardinfarkts CK-MB der Standard. Die stetige und rasche Entwicklung schneller und automatisierter präziser Testverfahren für CK-MB revolutionierte zu dieser Zeit die Diagnostik und damit einhergehende Behandlung von Patienten mit akuten kardialen Ereignissen.

Die Kreatinkinase (CK) ist ein Enzym, das in verschiedenen Geweben vorkommt, darunter der Skelettmuskulatur, dem Gehirn und dem Herzmuskel. Es ist wichtig für den Energiehaushalt von Muskelzellen, da es bei der Umwandlung von Kreatin in Kreatinphosphat beteiligt ist, einem wichtigen Molekül für die schnelle Energiebereitstellung bei Muskelaktivität. Die CK besteht aus zwei Untereinheiten, die jeweils aus verschiedenen Isoformen bestehen: CK-BB, CK-MB und CK-MM. Die Isoformen unterscheiden sich in ihrer Gewebeverteilung und können daher zur Diagnose von Erkrankungen und Verletzungen in verschiedenen Körperbereichen eingesetzt werden. CK-MB ist eine für den Herzmuskel spezifische Isoform der CK. Es kommt jedoch auch in geringen Mengen in anderen Geweben vor, wie zum Beispiel in der Skelettmuskulatur oder im Gehirn. Die Konzentration von CK-MB im Blut ist normalerweise sehr gering. Bei einer Herzmuskelschädigung, wie es bei einem Herzinfarkt der Fall ist, wird CK-MB aus den geschädigten Herzmuskelzellen freigesetzt und in den Blutkreislauf abgegeben. Die Bestimmung von CK-MB im Blut kann jedoch nicht spezifisch für eine Schädigung des Herzmuskels sein, da auch andere Faktoren wie Muskelverletzungen, Muskelkrankheiten oder sogar körperliche Aktivität zu erhöhten Konzentrationen von CK-MB im Blut führen können¹⁴.

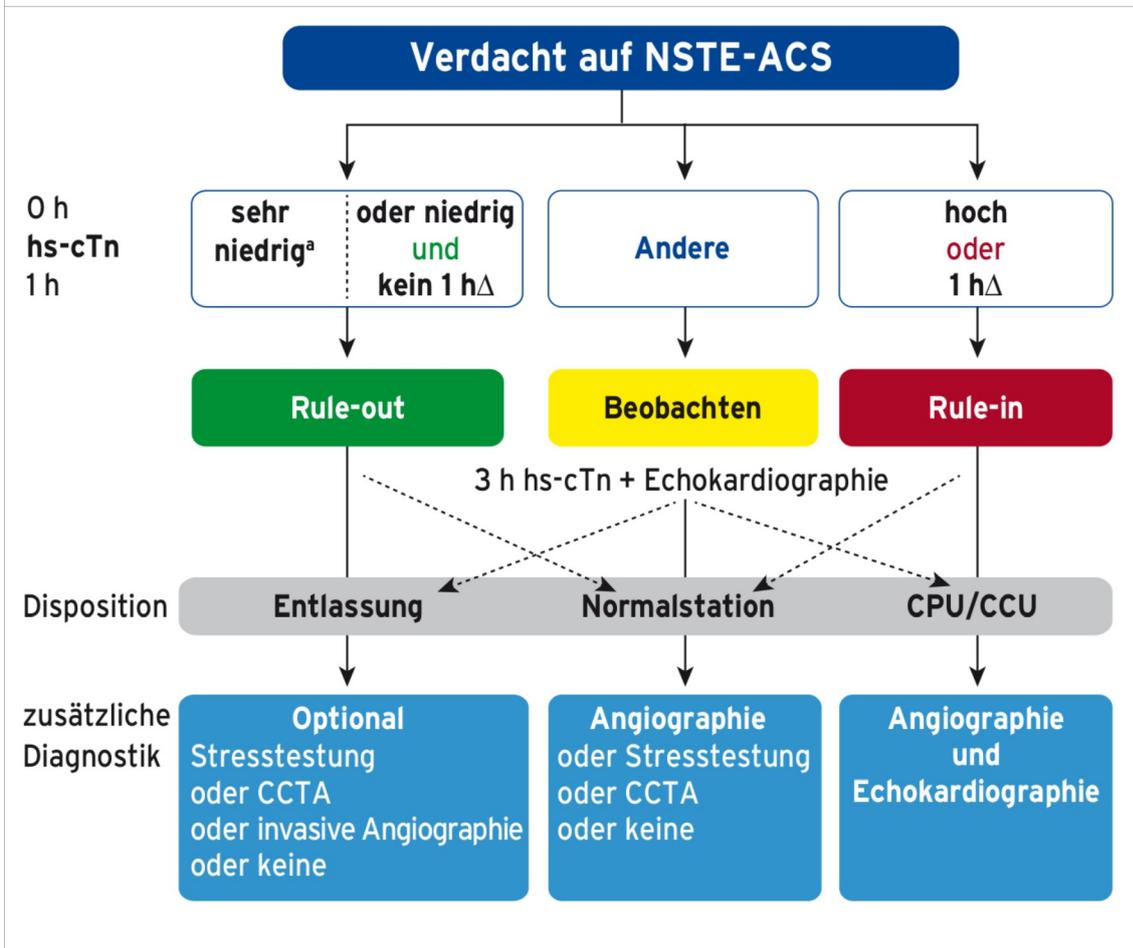
Im Laufe der Zeit stellte sich heraus, dass der bisher verwendete Test zur Messung von CK-MB für die klinischen Anforderungen nicht ausreichend sensibel und spezifisch war. Es wurde festgestellt, dass viele verschiedene Erkrankungen ebenfalls zu einer Erhöhung der CK-MB führen können, darunter Thoraxtrauma, Lungenembolie, nicht-kardiale Operationen, Asthma, chronische und akute Muskelerkrankungen sowie Hypothyreose, um nur einige Beispiele zu nennen. Daher wurde ein Testverfahren entwickelt, das auf kardialen Troponinen basiert und eine verbesserte Sensitivität und Spezifität aufweist. Mit Hilfe der kardialen Troponine wurde ein diagnostischer

Algorithmus zur Handhabung von Patienten mit Verdacht auf nicht-ST-Hebungs-ACS (NSTEMI-ACS) entwickelt. Dieser Algorithmus ist in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur leitliniengerechten Diagnose eines Myokardinfarkts (MI) dargestellt, siehe Abbildung 1.6.

„Aufgrund der höheren analytischen Sensitivität und Genauigkeit der Troponinbestimmung mittels eines hochsensitiven Assays kann die Zeitspanne bis zur zweiten Bestimmung des kardialen Troponins verkürzt werden. Dies verringert die Zeitdauer bis zur Diagnose, was zu einer kürzeren Verweildauer in der Notaufnahme und geringeren Kosten führt. Konkret wird empfohlen, den 0 h/1 h-Algorithmus (beste Option, Blutabnahme bei Aufnahme [0 h] und eine Stunde danach [1 h]) oder den 0 h/2 h-Algorithmus (zweitbeste Option, Blutabnahme bei Aufnahme [0 h] und zwei Stunden danach [2 h]) zu verwenden.

Diese Algorithmen sollten immer mit einer detaillierten klinischen Beurteilung und einem 12-Kanal-EKG kombiniert werden. Bei anhaltenden oder wiederkehrenden Brustschmerzen ist eine wiederholte Blutentnahme und EKG-Registrierung obligatorisch.“¹⁵

Abbildung 1.6: 0 h/1 h „Rule-in“- und „Rule-out“-Algorithmen mittels hochsensitiver kardialer Troponin-Tests bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Verdacht auf NSTEMI-ACS in der Notaufnahme



0 h und 1 h beziehen sich auf die Zeitpunkte der Blutabnahme. Die Blutabnahme bei Aufnahme dient zur Bestimmung des 0 h-Wertes. Eine Stunde ± 10 Minuten nach der ersten Blutabnahme sollte eine weitere Blutabnahme zur Bestimmung des 1 h-Wertes erfolgen. Diese Blutabnahme sollte auch erfolgen, wenn der 0 h-Wert noch nicht bekannt ist. Ein NSTEMI kann bereits mit dem 0 h-Wert ausgeschlossen werden, wenn die hs-cTn-Konzentration sehr niedrig und der Beginn der Brustschmerzen > 3 h her ist. Alternativ ist für den NSTEMI-Ausschluss ein niedriger Ausgangswert in Kombination mit einem ausbleibenden relevanten Anstieg innerhalb 1 h notwendig (kein 1 hΔ). Patienten haben eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen NSTEMI, wenn die hs-cTn-Konzentration bei der Vorstellung zumindest mäßig erhöht ist oder die hs-cTn-Konzentration innerhalb der ersten Stunde deutlich ansteigt (1 hΔ). Grenzwerte sind Test-spezifisch.

CCU = Koronarüberwachungsstation; CCTA = CT-Koronarangiographie; CPU = Chest Pain Unit; NSTEMI-ACS= akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung.

^aNur anwendbar, wenn Beginn der Brustschmerzen vor > 3 h.

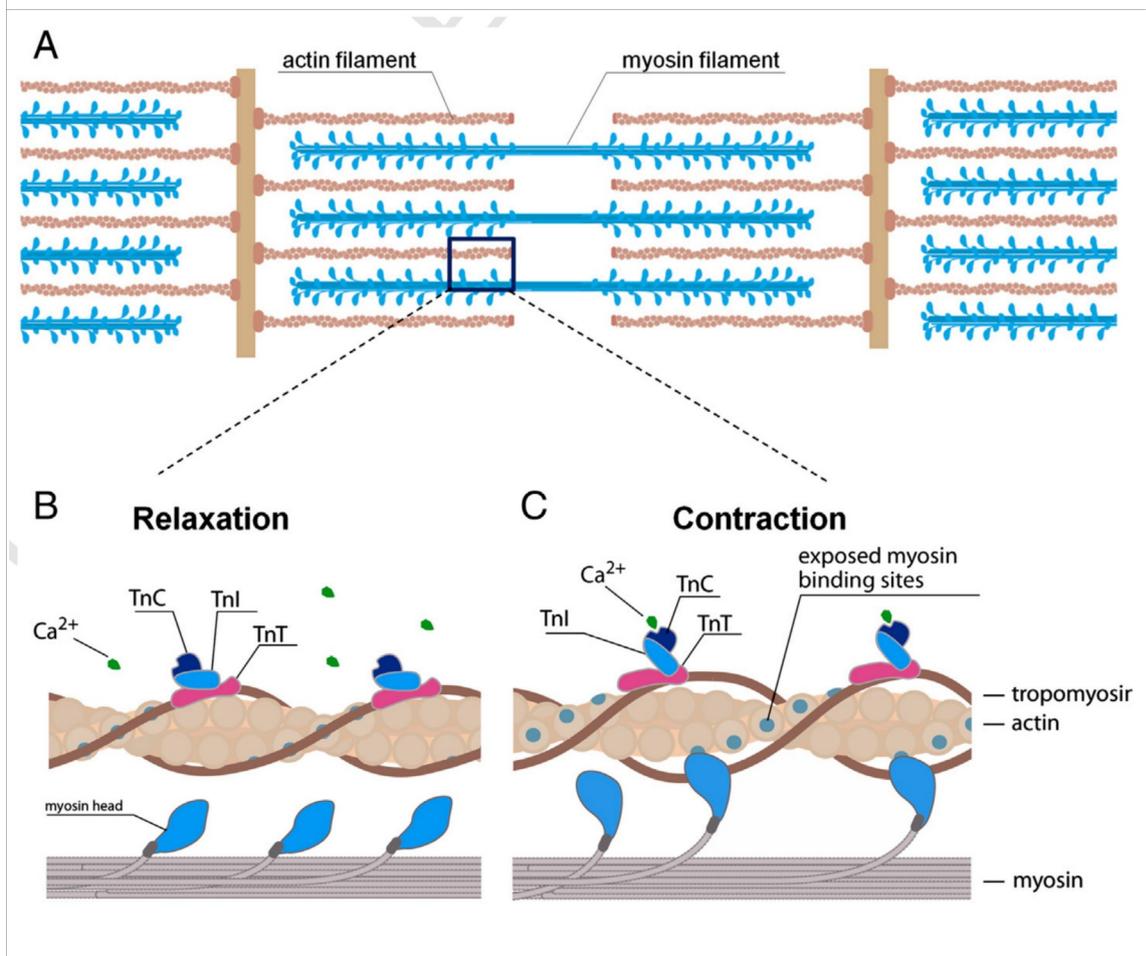
Quelle: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (2021). ESC Pocket Guidelines. Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS), Version 2020¹⁵

Physiologie der kardialen Troponine

Troponin T wurde von dem deutschen Arzt Hugo A. Katus an der Universität Heidelberg in Deutschland identifiziert. Er entwickelte auch den Troponin-T-Test¹⁶. Troponine sind Proteinkomponente des kontraktilen Apparats der quergestreiften Muskulatur, siehe Abbildung 1.7. Die Funktion der Troponine ist in allen quergestreiften Muskelzellen gleich. Die Funktion von Troponin besteht darin, die Kontraktion der Muskelfasern zu regulieren. Troponin enthält die spezifischen Bindungsstellen für Calcium-Ionen auf den Aktinfilamenten. Die kardialen Troponine steuern die kalziumvermittelte Interaktion zwischen Aktin und Myosin. Wenn Calcium-Ionen in den Herzmuskelzellen freigesetzt werden, binden sie an das Troponin-C, was eine Konformationsänderung im Troponin verursacht. Diese Konformationsänderung wiederum löst eine Kontraktion der Herzmuskelzellen aus.

Bei einer Schädigung einer Muskelzelle können die Troponine im Blut nachgewiesen werden^{17,18}. Der biochemische Unterschied der kardialen Troponine von den nicht kardialen ermöglicht einen spezifischen Nachweis ersterer. Bei Verletzungen nicht kardialen Gewebes konnte bisher kein erhöhter cTnI-Anstieg nachgewiesen werden. Demgegenüber wurde festgestellt, dass nach Skelettmuskeluntergang positive cTnT Resultate festgestellt werden konnten¹⁹. Jüngste Daten deuten darauf hin, dass die Häufigkeit solcher Erhöhungen in Abwesenheit einer ischämischen Herzkrankheit höher sein könnte als ursprünglich angenommen²⁰. Dennoch sind die kardialen Troponine aufgrund ihrer Gewebespezifität, im Gegensatz zu CK-MB, die bevorzugten Biomarker für die Bewertung einer Myokardverletzung und gelten als klinischer Standard zur Differenzierung der Arbeitsdiagnose bei einem akuten Koronarsyndrom und zur MI-Diagnostik^{8,9}. Im klinischen Umfeld ist die diagnostische und prognostische Vorhersagekraft von Troponin T und Troponin I Tests vergleichbar.

Abbildung 1.7: Schematische Darstellung des Sarkomers mit den Aktin- und Myosin-Filamenten



A Proteinstruktur des dünnen Filaments während der Muskelrelaxation

B während der Muskelrelaxation

C während der Muskelkontraktion

TnT= Troponin T; TnI= Troponin I; TnC= Troponin C.

Quelle: Streng, A. S., Posttranslational modifications of cardiac troponin T: An overview, 2013 ²¹

1.5 Risikostratifizierung – Koronare Herzkrankheit

Versetzt man sich in die Lage eines Gesundheitssystems, so liegt es auf der Hand, dass man nicht bei jedem Patienten aus wirtschaftlicher und medizinischer Sicht eine vollumfängliche Vorsorgeuntersuchung bis in die detaillierteste, aber dafür auch meist teuerste, Testmöglichkeit zwingend ermöglicht. Aus zwischenmenschlichen Aspekten wird es schwer einen vermeintlich gesunden Patienten zu einer zeitaufwendigen, teuren und vielleicht sogar schmerzhaften oder riskanten Vorsorgeuntersuchung zu bringen. Dies würde die Compliance und das Arzt-Patienten-Verhältnis stark stören. Der Traum eines Patienten und Arztes wäre es durch einen einfachen und günstigen Test über den aktuellen und zukünftigen Gesundheitszustand des Patienten alles in Erfahrung zu bringen. Dann könnte man vorsorglich zur richtigen Zeit mit den richtigen Behandlungsstrategien beginnen. So weit ist die aktuelle Medizin leider noch nicht²².

Bei der Vorhersage der Erscheinung einer Krankheit und die daraus resultierenden Handlungsempfehlungen handelt es sich um die Risikostratifizierung. Die Risikostratifizierung ist ein unterstützendes Werkzeug zu einer medizinischen Entscheidungsfindung. Die Konstellation von verschiedenen Parametern, zum Beispiel Laborwerten und klinischen Tests, werden verwendet, um das Risiko einer Person für eine bestimmte Erkrankung und die Notwendigkeit einer präventiven Intervention zu bestimmen. So ermöglicht die Risikostratifizierung das richtige Maß an medizinischen Dienstleistungen für bestimmte Untergruppen zu identifizieren.

Risikostratifizierung ist die Zuweisung eines Risikostatus für Patienten und die damit einhergehende Information, um eine Versorgung zu steuern und die allgemeine Gesundheitsergebnisse zu verbessern.

Dies ist bei der oben genannten zwischenmenschlichen Dimension von Bedeutung, aber auch bei der wirtschaftlichen Betrachtungsweise. Das nach seinem Erstbeschreiber Vilfredo Pareto (1848-1923) genannte Pareto-Gesetz oder Pareto-Prinzip stammt ursprünglich aus der Wirtschaft und besagt, dass man mit 20 % Aufwand 80 % einer Arbeit erledigen kann. Beziehungsweise umgekehrt, dass die letzten 20 % einer Arbeit

80 % Aufwand benötigen. Dieses Prinzip lässt sich auch auf das Gesundheitssystem übertragen. Beispielsweise fallen 80 % der Gesundheitsausgaben in den Vereinigten Staaten auf 20 % der Bevölkerung²³. Von diesen höher bedürftigen Patienten sind wiederum 5 % für fast die Hälfte der Gesundheitsausgaben in den USA verantwortlich²⁴.

Der grundlegende Weg Risikopatienten mit den notwendigen medizinischen Ressourcen zu versorgen, besteht natürlich darin, diese zu erkennen. Ein Arzt als Vertreter des Gesundheitssystems muss in der Lage sein, zu bestimmen, welcher Patient eine intensivere Nachsorge und prophylaktische Medikation benötigt. Weiterhin kann er durch die Risikostratifizierung dem Patienten das Verständnis des Risikos näher bringen und so eine verbesserte Compliance erwirken.

Die Empfehlungen der ESC Leitlinien zur Risikostratifizierung bei einer KHK können wie folgt zusammengefasst werden^{8,25}:

1. Klinische Risikofaktoren sollten bei der Beurteilung des KHK-Risikos berücksichtigt werden. Dazu gehören Alter, Geschlecht, familiäre Vorbelastung, Diabetes, Bluthochdruck, Rauchen, Fettstoffwechselstörungen und Adipositas.
2. Diagnostische Tests wie Belastungs-EKG oder Stress-Echokardiographie können bei Patienten mit Verdacht auf KHK durchgeführt werden. Die Testauswahl hängt vom individuellen Risikoprofil des Patienten ab.
3. Die Messung des koronaren Kalzium-Score (CCS) mit der Computertomographie kann bei der Risikostratifizierung hilfreich sein. Bei Patienten mit niedrigem Risiko und unklarer KHK-Symptomatik kann eine negative CCS eine KHK ausschließen.
4. Die Bestimmung von Biomarkern wie Troponin und Natriuretischem Peptid kann bei der Diagnose und Risikostratifizierung von KHK-Patienten helfen.
5. Bei Patienten mit bekannter KHK oder hohem kardiovaskulärem Risiko sollten eine konsequente medikamentöse Therapie und Lebensstiländerungen, wie Rauchstopp, gesunde Ernährung und körperliche Aktivität, durchgeführt werden.

6. Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) ist eine sofortige Diagnostik und Therapie, wie z.B. eine Koronarangiographie und ggf. eine Revaskularisation, notwendig.

Es ist wichtig zu beachten, dass die individuelle Risikostratifizierung bei KHK-Patienten immer auf Basis einer gründlichen klinischen Bewertung durch einen erfahrenen Kardiologen erfolgen sollte²⁵. In dieser Arbeit wird das Augenmerk auf die Risikostratifizierung beim akuten Koronarsyndrom gelegt.

1.6 Risikostratifizierung – Myokardinfarkt

Das Risiko und die Prognose bei einem akuten Myokardinfarkt hängen von mehreren Faktoren ab. Einige der wichtigsten Faktoren sind die Größe des Infarkts, die Schwere der Symptome, das Vorhandensein von Begleiterkrankungen und die Geschwindigkeit, mit der eine angemessene Behandlung eingeleitet wird. Studien haben gezeigt, dass eine größere Größe des Infarkts und ein höheres Alter mit einem höheren Risiko für Komplikationen und Tod verbunden sind. Darüber hinaus können Begleiterkrankungen wie Diabetes, Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörungen das Risiko für Komplikationen nach einem Myokardinfarkt erhöhen. Die Prognose nach einem Myokardinfarkt hat sich in den letzten Jahrzehnten verbessert. Eine angemessene Behandlung, einschließlich medikamentöser Therapie, Revaskularisation und Rehabilitation kann das Risiko von Komplikationen und Tod reduzieren. Allerdings haben Patienten, die einen Myokardinfarkt überleben, ein erhöhtes Risiko für wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse wie einen erneuten Infarkt oder Schlaganfall. Es ist daher wichtig, dass Patienten nach einem Myokardinfarkt eine langfristige medizinische Betreuung erhalten, um das Risiko weiterer Ereignisse zu reduzieren. Anhand eines erhöhten cTn-Wertes können Aussagen über das Risiko eines Reinfarktes oder Todes getroffen werden. Damit einhergehend kann unmittelbar eine weiterführende Betreuung und Prophylaxe etabliert werden^{2,8,26}.

Wie bereits erwähnt sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen die häufigste Todesursache in der westlichen Welt. Es ist verständlich, dass besonders dieser Patientengruppe eine Risikostratifizierung zu gute kommen kann. Durch eine präzise Einschätzung kann man spezifische Therapien oder engmaschige Verlaufskontrollen etablieren, welche entscheidend zu dem Überleben eines individuellen Patienten beitragen kann. Risikoscores wie der ESC-Score²⁷ oder der TIMI-Risikoscore²⁸ werden neben der Bestimmung des kardialen Troponins zur Risikostratifizierung empfohlen. Zusätzlich werden unterschiedliche Parameter zur Risikostratifizierung nach einem akuten Koronarsyndrom herangezogen, unter anderem demographische Informationen, bildgebende Verfahren, hämodynamisches Monitoring aber auch laborchemische Parameter. Klinisch werden die Scores aufgrund hoher diagnostischer Anforderungen und hohem zeitlichen Aufwand kaum umgesetzt²⁹.

Der ESC SCORE2 basiert auf dem Konzept des kardiovaskulären Risikos und berücksichtigt Faktoren wie Alter, Geschlecht, Rauchen, Bluthochdruck, Cholesterin, Diabetes und Familienanamnese von kardiovaskulären Erkrankungen. Er dient zur Abschätzung des 10-Jahres-Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen einschließlich Herzinfarkt und Schlaganfall. Der Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Risikoscore wurde entwickelt, um das Risiko für Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall innerhalb von 14 Tagen nach Einlieferung ins Krankenhaus bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder nicht-ST-Hebungsinfarkt zu bestimmen. Der Score berücksichtigt Faktoren wie Alter, Herzfrequenz, Blutdruck, Vorhandensein von ST-Senkungen, Vorhandensein von erhöhten Biomarkern und die Anzahl der Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit.

Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass diese Instrumente nur als allgemeine Leitlinien dienen und dass die individuelle Risikoabschätzung von Fall zu Fall unterschiedlich sein kann. Die Entscheidung über die geeignete Behandlung sollte immer auf einer sorgfältigen Bewertung der spezifischen Umstände und Risikofaktoren jedes Patienten basieren.

Mehrere Studien haben bereits zu Beginn der 2000er Jahre einen starken und unabhängigen Zusammenhang von kleinen Erhöhungen des kardialen Troponins mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkt oder Tod aufgezeigt³⁰⁻³². Das Risiko für

einen Reinfarkt oder ein tödliches Ereignis nimmt mit der Zeit nach Erstinfarkt ab. Daher ist eine frühzeitige und kurzfristige Risikobewertung empfohlen^{8,33}. Kardiales Troponin T ist ein unabhängiger prognostischer Marker zur Vorhersage der kurzzeitigen Entwicklung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) im Hinblick auf einen Reinfarkt oder ein tödliches Ereignis³⁴.

1.7 Kardiale Troponine – Testverfahren in der Evaluation des Herzinfarktes

Die grundlegenden Kriterien für eine klinische Diagnose eines Myokardinfarktes sind laborparametrische Veränderungen, charakteristische Symptomatik, das EKG und bildgebende Verfahren.

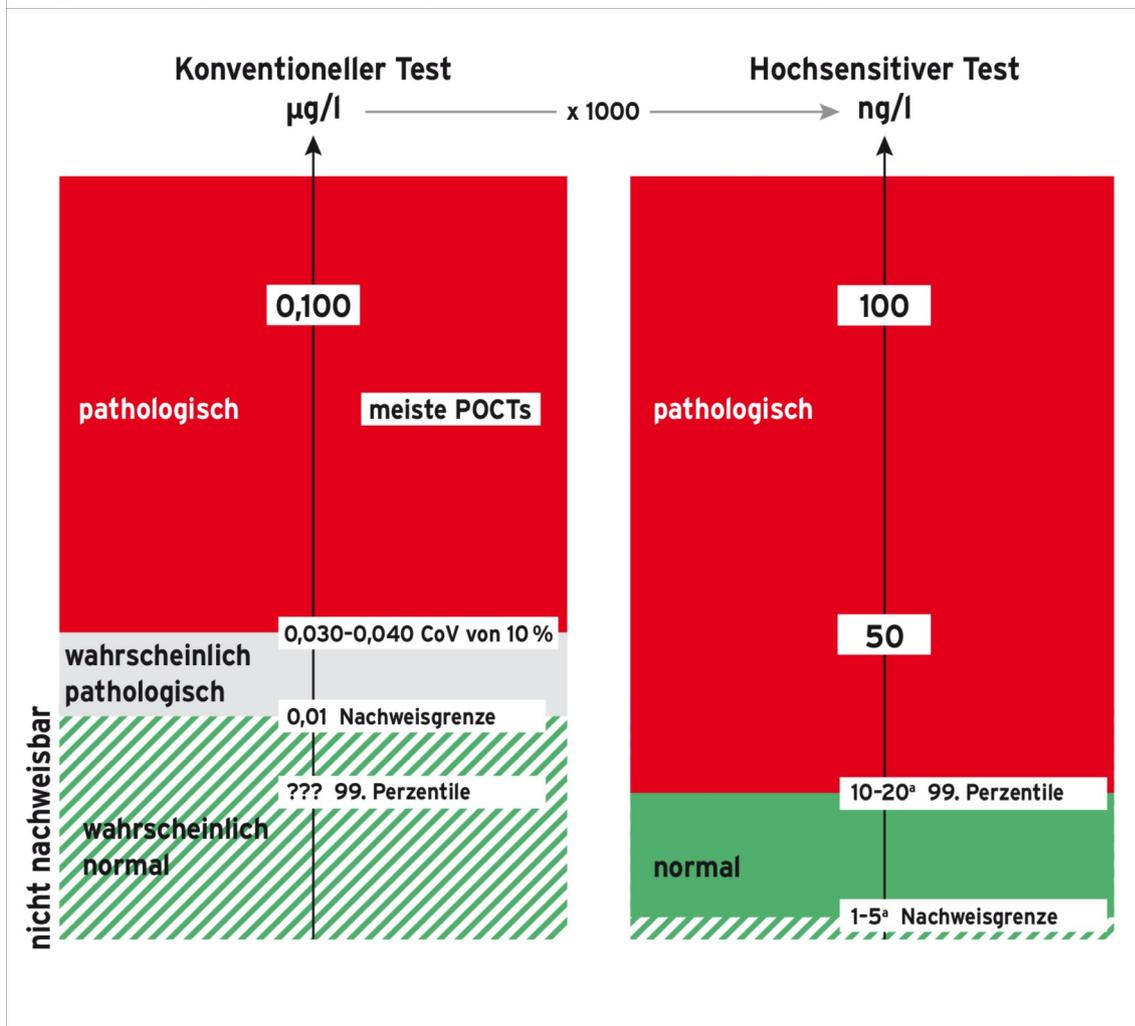
Basierend auf dem EKG werden Patienten mit Verdacht auf ein ACS in zwei Gruppen unterteilt. Zum Einen mit einer ST-Strecken Hebung (STEMI), entsprechend einer kompletten Wandischämie, und zum Anderen ohne eine ST-Strecken Hebung (NST-ACS), entsprechend einer teilweisen Wandischämie. Das NST-ACS lässt sich pathologisch weiter in ein NSTEMI, einhergehend mit Zelluntergang, und eine instabile Angina Pectoris, ohne Zelluntergang, unterteilen. Während bei einem STEMI der Grundpfeiler der Behandlung die sofortige, jedoch spätestens innerhalb von 90 Minuten, Reperfusion mittels primärer Kronoarterintervention (PCI) oder Fibrinolyse, bei fehlender PCI innerhalb der geforderten Zeit, darstellt, ist bei einem STEMI die Fibrinolyse kontraindiziert und der Zeitrahmen bis zur PCI innerhalb von 24 Stunden. Im Gegensatz profitieren Patienten mit einer instabilen Angina Pectoris weniger von einer intensivierten Strategie^{8,15}.

Patienten, die sich mit Brustschmerzen als Leitsymptom in der Notaufnahme vorstellen, haben 51,7 % eine kardiale Ursache, wovon 19 % auf einen Myokardinfarkt und 12,8 % auf eine instabile Angina Pectoris zurück zu führen sind³⁵. Hoch sensitive Troponin Testverfahren ermöglichen verkürzte Diagnosealgorithmen und verbesserte Risikostratifizierung. Dies führt zu kürzeren Aufenthalten in der Notaufnahme, sowie zu verbessertem Risikomanagement und damit einhergehend geringeren Kosten⁸.

Um die endgültige Diagnosestellung eines Myokardinfarktes zu treffen reicht kein einzelnes diagnostisches Kriterium aus. Die körperliche Symptomatik, das EKG oder die Laborveränderungen können jeweils auch auf andere Ursachen zurückzuführen sein. Es wird in der allgemeinen Definition des MI stets die Veränderungen des kardialen Troponins in Zusammenschau mit der klinischen Symptomatik oder anderen ergänzenden Parametern betrachtet².

Mit der Einführung der Troponin Tests als Goldstandard wurde der Grenzwert auf die 99. Perzentile bei einem Variationskoeffizient von 10 % festgelegt. Diese Kriterien konnte die alte Testgeneration nicht erfüllen. Die 99. Perzentile lag unterhalb der geforderten Testvariabilität. Hier liegt der entscheidende Vorteil der hoch sensitiven Testverfahren. Bei hohen Troponinkonzentrationen ist die Detektionsstärke beider Testverfahren vergleichbar. Die hs-cTn Tests konnten erstmals eine 99. Perzentile oberhalb der geforderten Testvariabilität leisten. Es konnte auch in einer gesunden Normalbevölkerung Troponine nachgewiesen werden. Mit dem hoch sensitiven Testverfahren (hs-cTnT und hs-cTnI) werden ein relativer Anteil an Patienten mit einem Wert über der 99. Perzentile erkannt, die mit der älteren Testgeneration eine nicht nachweisbare Troponinkonzentration hatten. Genau für diese Grenzfälle erbringt das hoch sensitive Testverfahren einen entscheidenden Vorteil, siehe Abbildung 1.8.

Abbildung 1.8: Grafische Darstellung der unterschiedlichen Grenzwerte der älteren Troponin Testgeneration im Vergleich zur hoch sensitiven Testgeneration



^a =Die Nachweisgrenze variiert bei den verschiedenen hs-cTn-Tests zwischen 1 ng/L und 5 ng/L. In ähnlicher Weise variiert die 99. Perzentile zwischen den verschiedenen hs-cTn-Tests und liegt bei den meisten von ihnen zwischen 10 ng/L und 20 ng/L.

??? bedeutet „unbekannt“, da der Test nicht im Normalbereich messen kann.

CoV = Variationskoeffizient (Coefficient of variance) ; POCT = Point-of-Care-Test.

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (2021). ESC Pocket Guidelines. Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI/ACS), Version 2020¹⁵

1.8 Kardiale Troponine – Geschlechtsspezifität

Der akute Myokardinfarkt definiert eine Myokardiozytennekrose in einer klinischen Situation die mit einer akuten Myokardischämie einhergeht. Für die Diagnosestellung wird ein Anstieg und/oder ein Abfall eines kardialen Biomarkers, vorzugsweise ein hoch sensitives Troponins (hs-cTn), mit mindestens einem Wert über der 99. Perzentile und mindestens einer weiteren klinischen Auswirkung benötigt, siehe Kapitel 1.3³⁶.

Geschlechtsspezifische Unterschiede sind in der Anatomie und Pathophysiologie des Herzens ausführlich untersucht. Bei Personen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung oder Bluthochdruck konnte mittels Magnetresonanztomograph und Echokardiographie eine größere Herzmasse bei Männern festgestellt werden^{37,38}. Dieser Unterschied konnte mittels Echokardiographie sowohl in jüngeren (20-29 Jahre) als auch in älteren Individuen (60-70 Jahre) nach Korrektur der Körperoberfläche festgestellt werden. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede in Herzmasse und Struktur werden vor allem durch Sexualhormone und weniger durch die geschlechtsspezifische Blutviskosität erklärt³⁹. Die durch Bildgebung erfassten Unterschiede spiegeln sich auch in der Troponinkonzentration im Blut wieder. Bei Frauen konnte eine stets niedrigere Troponinkonzentration festgestellt werden. Es konnten sowohl für das hs-cTnT und hs-cTnI in allen Messverfahren eindeutige Unterschiede in der Geschlechtsverteilung bei unterschiedlicher ethnischer Herkunft⁴⁰ und in jeder Altersgruppe⁴¹ beobachtet werden. Dennoch wird die klinische Anwendung einer geschlechtsspezifischen Interpretation beim hs-TnT nicht empfohlen².

In wie weit oder ob eine klinische Implikation eines geschlechtsspezifischen Grenzwertes auch hinsichtlich einer Risikostratifizierung Auswirkungen zeigt ist Gegenstand aktueller Diskussion.

1.9 Kardiale Troponine – Im US-amerikanischen Gesundheitssystem

Bereits im Jahre 2012 wurden durch die dritte universelle Definition der ESC in Europa die hochsensitiven Troponin Tests (hs-cTnT) empfohlen¹². Im Januar 2017 wurde der hs-cTnT-Test von der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) zugelassen. Trotz der seit Jahren zuvor etablierten und wissenschaftlich anerkannten Methoden unterscheidet sich die klinische Anwendung des FDA zugelassenen Testverfahrens erheblich von den europäischen Leitlinien.⁴²

1) Der geschlechtsunabhängige Grenzwert für eine AMI-Diagnose wurde im Gegensatz zu dem verbreiteten Standard von 14 ng/L auf 19 ng/L festgelegt.

2) Die Grenzwerte des Biomarker hs-cTnT wurden geschlechtsspezifisch, vergleichbar mit den Grenzwerten bei dem hs-cTnI Test, definiert. Für Frauen gilt ein Grenzwert von 14 ng/L und für Männer von 22 ng/L.

3) Der hoch sensitive Troponin-T Test ist nicht für die Risikostratifizierung von einem akuten Koronarsyndrom zugelassen. Hierzu soll der Troponin-T Test der älteren Generation verwendet werden.

Bei einer Vielzahl an Testverfahren und unterschiedlichen Grenzwerte in unterschiedlichen Regionen und Länder gibt es dankenswerterweise eine im Internet veröffentlichte und aktuell gehaltene Liste aller Tests mit den jeweiligen Grenzwerte und Spezifikationen. Die Liste wird von der *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* geführt, aktualisiert und online veröffentlicht. „Diese Tabellen haben sich schnell zu einem der am häufigsten heruntergeladenen Dokumente auf der gesamte IFCC-Website etabliert.“⁷³

2 Studienziel

Die im Jahre 2017 eingeführte Zulassung des hoch sensitiven Troponin Tests in den vereinigten Staaten von Amerika durch die FDA unterscheiden sich maßgeblich von der zuvor bereits verwendeten und anerkannten Grenzwerte in den ESC Leitlinien. Besondere Unterschiede sind in den geschlechtsspezifischen Grenzwerte und deren Interpretation.

Mit einer Überprüfung folgender Hypothesen auf Ihre Stichhaltigkeit soll der Unterschied der Grenzwerte der FDA Zulassung zur ESC Leitlinie untersucht werden:

- 1) In der Zulassung der FDA ist der hs-cTnT-Test der 5. Generation nicht zur Risikostratifizierung zugelassen. Hierzu soll der cTnT-Test der 4. Generation verwendet werden. In dieser Arbeit sollen die cTnT-Test der 4. und 5. Generation im Kontext der Risikostratifizierung untersucht werden.
- 2) Der geschlechtsunabhängige Grenzwert der FDA Zulassung wurde auf 19 ng/L festgesetzt. In den ESC Leitlinien ist bereits seit 2012 ein Grenzwert von 14 ng/L festgesetzt worden. Die beiden Grenzwerte werden im Kontext der Risikostratifizierung des hs-cTnT-Tests der 5. Generation verglichen.
- 3) Die FDA Zulassung gibt die Möglichkeit einer Interpretation geschlechtsspezifischer Grenzwerte (♂ 22 ng/L; ♀ 14 ng/L). Die geschlechtsspezifischen Grenzwerte werden mit dem geschlechtsunabhängigen Grenzwert (14 ng/L) der ESC Leitlinie im Kontext der Risikostratifizierung des hs-cTnT-Tests der 5. Generation verglichen.

3 Methodik

Zur Evaluierung der Bedeutung von Troponin T bei der Risikostratifizierung des akuten Koronarsyndroms wurde die Kohorte aus dem Bad Nauheim ACS Register verwendet. Hier wurden in einem prospektiven Studiendesign konsekutiv Patienten in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, Abteilung Kardiologie eingeschlossen⁴³.

Eine Genehmigung durch die Ethikkommission der Universität Gießen lag vor (AZ der Ethikkommission 199/15) und alle Patienten willigten nach Aufklärung schriftlich in die Studienteilnahme ein.

3.1 Studienkohorte

Patientenkollektiv

Im Rahmen der Studie wurden 1023 Patienten eingeschlossen. Bei den Patienten wurde eine Herzkatheteruntersuchung, wegen des Verdachts eines ACS mit Brustschmerzen in den vergangenen 48 Stunden, durchgeführt wurde. Entweder wurden die Patienten direkt von einem Notarzt oder von umliegenden Krankenhäusern eingewiesen. Folgende Ein- und Ausschlusskriterien waren bei der Auswahl des Patientenkollektivs von Bedeutung:

EINSCHLUSSKRITERIEN

- Thorakales Schmerzereignis (Angina Pectoris) innerhalb der letzten 48 Stunden
- Indikation zur primären PCI bei STEMI oder frühinvasive Diagnostik bei NSTEMI und instabiler Angina Pectoris
- Schriftliche Einwilligung des Patienten

AUSSCHLUSSKRITERIEN

- Fehlende Einwilligung des Patienten

Betrachteter Endpunkt war ein erneuter nicht tödlicher akuter Myokardinfarkt oder Tod.

Ablauf Registereinschluss

Das Patientenkollektiv wurde von April 2003 bis März 2005 in die Studie eingeschlossen. Es erfolgte die Routinediagnostik des entsprechenden Notfalls. Anschließend wurden die Patienten leitliniengerecht einem ACS mit oder ohne ST Streckenhebung entsprechend behandelt. Blut wurde kurz vor der Koronarangiographie und Revaskularisierung entnommen, zentrifugiert und bei -80°C gelagert. Die notwendigen Informationen wurden mittels des klinischen Dokumentationssystems festgehalten.

Die endgültige Diagnose eines Myokardinfarkts wurde im Rahmen der klinischen Diagnostik entsprechend der Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie und dem American College of Cardiology anhand der Troponin T Werte im Zentrallabor gestellt¹⁰.

Nachverfolgung

Nach 6 Monaten erfolgte eine ambulante Nachuntersuchung oder ein standardisiertes telefonisches Interview zur Feststellung erneuter kardiovaskuläre Interventionen oder Reinfarkte. In Einzelfällen wurden weitere Informationen, zusätzlich durch Anfragen an den zuständigen Hausarzt oder das zuständige Einwohnermeldeamt erfragt.

3.2 Projektablauf

Die initial erhobenen Daten der Patientenkohorte wurden erneut einer Qualitätskontrolle unterzogen. Unvollständige klinische Informationen wurden mittels dem klinischen Datenerhebungssystem oder anhand von Patientenakten aus dem Archiv ergänzt. Die erhobenen Werte der Biomarker wurden erneut kontrolliert, gegebenenfalls gemessen und analysiert. Die klinischen und labortechnisch ermittelten Werte wurden gemäß einer am Standort etablierten Methode kontrolliert.

3.3 Untersuchungsmethoden

Allen Patienten wurde Blut an der Armbeugevene abgenommen. Danach wurden die Proben pseudonymisiert und nach einem standardisiertem Laborprotokoll innerhalb von 60 Minuten zentrifugiert. Anschließend wurden die Serumproben bei -80°C bis zur Labormessung eingefroren. Bis zu den Messungen wurde die Kühlkette nicht unterbrochen. Die Messungen wurden explizit für die oben genannte Studie geblindet für klinischen Daten von Studienpersonal durchgeführt.

Zur Bestimmung der Troponin T Konzentration im Blutplasma wurde ein Troponin T Test (cTnT) und ein hoch sensitiver Test (hs-cTnT) verwendet. Beide Tests (Elecsys) stammen von der Firma Roche Diagnostics, mit Sitz in Mannheim, Deutschland.

Die Troponin Tests sind Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassay zur in-vitro Quantifizierung von kardialem Troponin T.

Das untere Detektionslimit für den TnT-Test (4. Generation) beträgt 10 pg/mL. Bei einem unteren Detektionslimit von 30 pg/mL ist der Variationskoeffizienten $<10\%$. Die 99. Perzentile liegt bei 10 pg/mL.

Das untere Detektionslimit für den hoch sensitiven TnT-Test (5. Generation) beträgt 1 pg/mL. Bei einem unteren Detektionslimit von 13 pg/mL ist der Variationskoeffizienten $<10\%$. Die 99. Perzentile liegt bei 14 pg/mL.

Der NT-proBNP-Test ist ein Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassay zur in-vitro Quantifizierung von NT-proBNP (ElecsysproBNP, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland).

Das analytische Spektrum des NT-proBNP-Tests beträgt 5 bis 35.000 pg/mL. Der Variationskoeffizient für diesen Assay beträgt $3,3\%$ (n=28) bis $3,7\%$ (n=25) über einen Bereich von 252,6 pg/mL bis 6130,8 pg/mL.

Hoch sensitives C-reaktives Protein (hsCRP) wurde mittels Immunonephelometrie (Dade Behring, Chicago, IL) bestimmt. Das untere Detektionslimit liegt bei 3mg/L.

Für die Bestimmung von cTnT und NT-proBNP wird ein einstufiges Sandwichprinzip verwendet. Hierbei werden in zwei Inkubationsschritten das zu testende Molekül markiert und anschließend auf einer Festphase fixiert und durch Luminezenzeffekt gemessen.

Im ersten Inkubationsschritt bildet das Antigen des Patienten mit einem biotinylierten-polyklonalen Antikörper und einem ruthenyliertem polyklonalen Antikörper ein sogenannten Sandwichkomplex. Im zweiten Inkubationsschritt wird der Komplex nach Zugabe von streptavidinbeschichteten Partikeln über eine Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung an einer Festphase gebunden. Diese Mikropartikel des Reaktionsgemisch werden anschließend in einer Messzelle durch magnetische Wirkung an die Oberfläche einer Elektrode fixiert und die ungebundenen Substanzen werden ausgewaschen. Durch Induktion der Lumineszenz kann eine Signalstärke gemessen werden. Diese Signalstärke ist proportional zu der Troponin T Konzentration oder NT-proBNP Konzentration.

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel (Version 2019) und SPSS Version 21 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinois, USA).

Normalverteilte Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben, schiefe Variablen mittels Median und Interquartilabstände. Die Regressionsanalysen wurden durch eine Hazard Ratio (HR) mit einem Konfidenzintervall von 95 % angegeben. Die angepasste HR wurde mit einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse mit den Faktoren Alter, Geschlecht, Nierenfunktion, kardiovaskuläre Risikofaktoren, NT-proBNP und hsCRP berechnet.

Die Überlebensraten wurden anhand von Kaplan-Meier-Überlebenskurven aufgetragen. Gemäß der unterschiedlich empfohlenen Grenzwerte der cTnT- und hs-cTnT-Tests ergibt sich eine Unterteilung in zwei Vergleichsgruppen. Unterschiede der Kurven wurden mit Hilfe eines Logrank-Tests überprüft.

Um die Testleistung der cTnT- und hs-cTnT-Test als Vorhersagewert für die Mortalität und für die Diagnose von AMI zu bewerten, wurde die Fläche unter der Kurve (AUC)

der Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve aufgetragen. Die ROC Kurven wurden mittels C-Statistics ermittelt und verglichen.

Die Testergebnisse wurden bei einem p-Wert von <0.05 als signifikant angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Im Rahmen der Studie wurden 1023 Patienten eingeschlossen. Frauen waren mit einem Anteil von 30,4 % (n=311) unterrepräsentiert. Das mediane Alter der Kohorte war 64 (\pm 12) Jahre. Kardiovaskuläre Risikofaktoren waren bei 67 % der Patienten nachweislich. Die finale Diagnose AMI wurde bei 81 % der Patienten gestellt. Die finale Diagnose STEMI wurde bei 44 % der Patienten gestellt. Der mediane Zeitpunkt zwischen Symptombeginn und Blutentnahme lag bei 7 (3-15) Stunden. Bei Aufnahme waren

68 % der Probanden cTnT positiv >30 ng/L, 85 % der Probanden waren hs-cTnT positiv >14 ng/L.

Innerhalb der Verlaufskontrolle von $183,7 \pm 46,9$ Tagen verstarben 72 Patienten, 9 Patienten erlitten einen erneuten nicht tödlichen Myokardinfarkt. Die deskriptive Statistik, die Testergebnisse und der gemeinsame Endpunkt sind in Tabelle 4.1 dargestellt.

Tabelle 4.1: Deskriptive Statistik der Patientenkohorte

Anzahl Patienten	1023
Weiblich, n (%)	311 (30,4)
Alter (Jahre), Mittelwert \pm SD	64 \pm 12
kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Hypertension, n (%)	686 (67)
Hyperlipidämie, n (%)	433 (42)
Diabetes mellitus, n (%)	229 (22)
Raucher, n (%)	324 (32)
Familiäre Disposition, n (%)	158 (15)
Finale Diagnose	
AMI, n (%)	826 (81)
STEMI, n (%)	449 (44)
Troponin Testung der Kohorte bei Aufnahme	
cTnT (ng/L), median (IQR)	210 (10-749)
hs-cTnT (ng/L), median (IQR)	232 (42-752)
cTnT positiv > 30 ng/L, n (%)	694 (68)
hs-cTnT positiv >14 ng/L, n (%)	871 (85)
Weitere Testergebnisse bei Aufnahme	
NT-proBNP bei Aufnahme (ng/L), median (IQR)	480 (129-1688)
hsCRP bei Aufnahme (g/dL), median (IQR)	3.3 (1.3-10.4)
Ereignis im Follow Up innert 6 Monaten	
Mortalität, n (%)	72 (7 %)
Re-Infarkt, n (%)	9 (1 %)
Zeit zwischen Symptombeginn und erster Blutentnahme (h), median (IQR)	7 (3-15)

AMI = Akuter Myokardinfarkt; STEMI = ST-Hebungsinfarkt; NT-proBNP = N-Terminales pro Hormon B-typ Natriuretisches Peptid; hsCRP = hoch sensitives C-reaktives Protein; cTnT=Troponin T gemessen mit 4. Generationstest; hs-cTnT = hoch sensitives Troponin T gemessen mit 5. Generationstest, IQR = Interquartilabstand

Quelle: Daten aus der untersuchten Kohorte, adaptiert nach Weber et al 2011 Table I⁴³

4.2 Übersicht der Risikostratifizierung der hs-cTnT- und cTnT-Testverfahren im Vergleich

Die bestimmten cTnT und hs-cTnT Werte zeigten einen vergleichbaren prognostischen Vorhersagewert für die Mortalität innert 6 Monaten:

AUC für cTnT von 0,651 und für hs-cTnT von 0,661; $P = 0,231$

Bei einem multivariaten Cox-Regressions-Model für die Vorhersage von Sterblichkeiten unter Einbeziehung des klinischen Zustands, der Biomarker (hsCRP, NT-proBNP, hs-cTnT und cTnT) als diskrete Variablen, ist hs-cTnT signifikant mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden, während cTnT seinen prognostischen Wert verliert, siehe Tabelle 4.2.

Der hs-cTnT-Test zeigt einen Harrell-C-Statistik-Wert von 0,653 zur Prädiktion der Mortalität innert 6 Monaten. Der cTnT-Test zur Prädiktion von Mortalität zeigt einen Harrell-C-Statistik-Wert von 0,642.

Durch den positiven hs-cTnT Test werden 15 Hochrisikopatienten mehr erkannt als durch den positiven cTnT-Test. Dies widerspiegelt sich auch in der Hazard Ratio von 4,9 (1,55-15,53) bei der 5. Testgeneration im Vergleich zu einem Hazard Ratio von 2,03 (1,14-3,63) bei der 4. Testgeneration, siehe Tabelle 4.4.

Unter Berücksichtigung der internationalen Grenzwerte zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurve einen Vorteil der Vorhersagekraft der Mortalität der 5. Testgeneration mit einer Hazard Ratio von 4,9 bei einem Konfidenzintervall 1,55-15,53 bei einem P-Wert von 0,07 im Vergleich zur 4. Testgeneration, siehe Abbildung 4.1 und Tabelle 4.4. Im Vergleich zu der alten Testgeneration werden durch den hs-cTnT-Test 15 weitere Risikopatienten erkannt.

Tabelle 4.2: Multivariates Cox-Regressions-Model zur Vorhersage von Mortalität;
Reihenfolge nach Wald Coefficient (b)

	Wald Coefficient (b)	P	HR	95 % Konfidenzintervall	
				Unteres Limit	Oberes Limit
Blutdruck bei Aufnahme	26,4	< 0,001	0,98	0,98	0,99
HF bei Aufnahme	17,5	< 0,001	1,02	1,01	1,03
hs-cTnT	9,4	0,002	1,00	1,00	1,00
Alter	7,9	0,005	1,04	1,01	1,07
NT-proBNP	4,5	0,034	1,00	1,00	1,00
hsCRP	3,3	0,068	1,02	1,00	1,03
Art. Hypertonie	1,1	0,300	0,74	0,43	1,30
Hyperlipidämie	0,9	0,334	0,77	0,45	1,31
Diabetes mellitus	0,8	0,385	1,28	0,73	2,24
Kreatinin	0,2	0,661	1,02	0,95	1,09
cTnT	0,1	0,819	0,99	0,95	1,05
Raucher	0,0	0,918	0,96	0,48	1,93
Geschlecht	0,0	0,969	1,01	0,57	1,79

HF = Herzfrequenz ; NT-proBNP = N-Terminales pro Hormon B-typ Natriuretisches Peptid ;

HR = Hazard Ratio ; hsCRP = hoch sensitives C-reaktives Protein

Quelle: Daten aus der untersuchten Kohorte, adaptiert nach Weber et al 2011 Table III⁴³

Sensitivität, Spezifität, negativer Prädiktiver Wert und positiver Prädiktiver Wert zur Risikostratifizierung innert 6 Monaten für cTnT und hs-cTnT in der gesamten Kohorte und von der Subgruppe hs-cTnT > 14 ng/L bei cTnT-negativen Patienten sind in Tabelle 4.5 dargestellt.

Eine höhere Sensitivität unter Inkaufnahme der schlechteren Spezifität der 5. Testgeneration deutet eine präzisere Vorhersage des Mortalitätsrisiko an.

In der Untergruppe der cTnT negativ getesteten Patienten, ist ein erhöhtes hs-cTnT ein signifikanter Prädiktor für Mortalität in den folgenden 6 Monaten:

AUROC für hs-cTnT positiv und cTnT negativ von 0,764, $P < 0,001$

Die AUROC von 0,764 der hs-cTnT positiven bei initial cTnT negativ Getesteten deutet auf eine Stärke im Bezug auf die Vorhersage des Mortalitätsrisiko der 5. Testgeneration hin.

Die Analyse der Kaplan-Meier-Überlebenskurve zeigt eine signifikant höhere Sterblichkeitsrate der hs-cTnT positiv bei initial cTnT negativ Getesteten mit einem Hazard Ratio von 3,96, 95 %-Konfidenzintervall 1,1-13,8 bei einem P-Wert von 0,03, siehe Abbildung 4.2.

Tabelle 4.3: Übersicht der Harrell-C-Statistik der 4. und 5. Testgeneration

Test	Harrell-C-Statistik-Wert
hs-cTnT	0,653
cTnT	0,642

Tabelle 4.4: Vergleich der Hazard Ratio der cTnT-Tests der 4. und 5. Generation anhand der cTnT vs. hs-cTnT Grenzwerten

	HR	95 % Konfidenzintervall		P-Wert	
		Unterer Grenzwert	Oberer Grenzwert		
99. Perzentile 14 ng/L (International)	4,90	1,55	15,53	0,007	Hoch sensitives Troponin T
Grenzwert 30 ng/L	2,03	1,14	3,63	0,016	Troponin T 4. Testgeneration

Quelle: Daten aus der untersuchten Kohorte, adaptiert nach Weber et al 2011 Table II⁴³

Tabelle 4.5: Testgenauigkeit für hs-cTnT und cTnT

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	NPW (%)	PPW (%)	AUROC	P
Mortalität innert 6 Monate						
Gesamtkohorte						
cTnT > 30 ng/L	76	33	95	8	0,651	<0,001
hs-cTnT >14 ng/L	96	16	98	8	0,661	<0,001
cTnT-negativ Getestete						
hs-cTnT >14 ng/L	82	47	98	8	0,764	<0,001

AMI = Akuter Myokardinfarkt; AUROC = Area Under Receiver Operating Characteristic Curve

NPW = Negativer prädiktiver Wert; PPW = Positiver prädiktiver Wert;

Quelle: Daten aus der untersuchten Kohorte, adaptiert nach Weber et al 2011 Table II⁴³

Abbildung 4.1: Vergleich der prognostischen Information des neuesten und älteren Troponin T-Tests unter Berücksichtigung des internationalen Grenzwertes

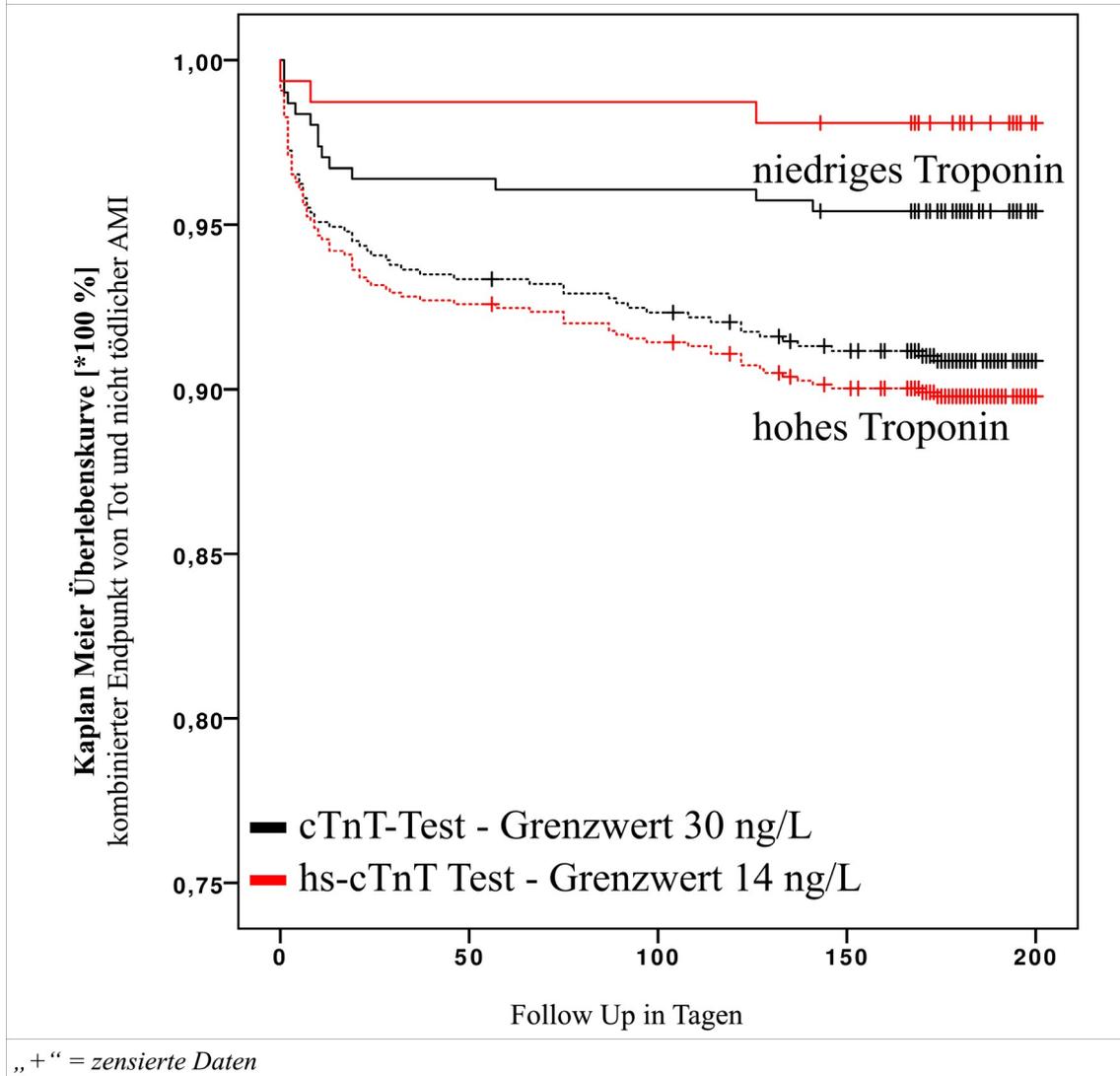
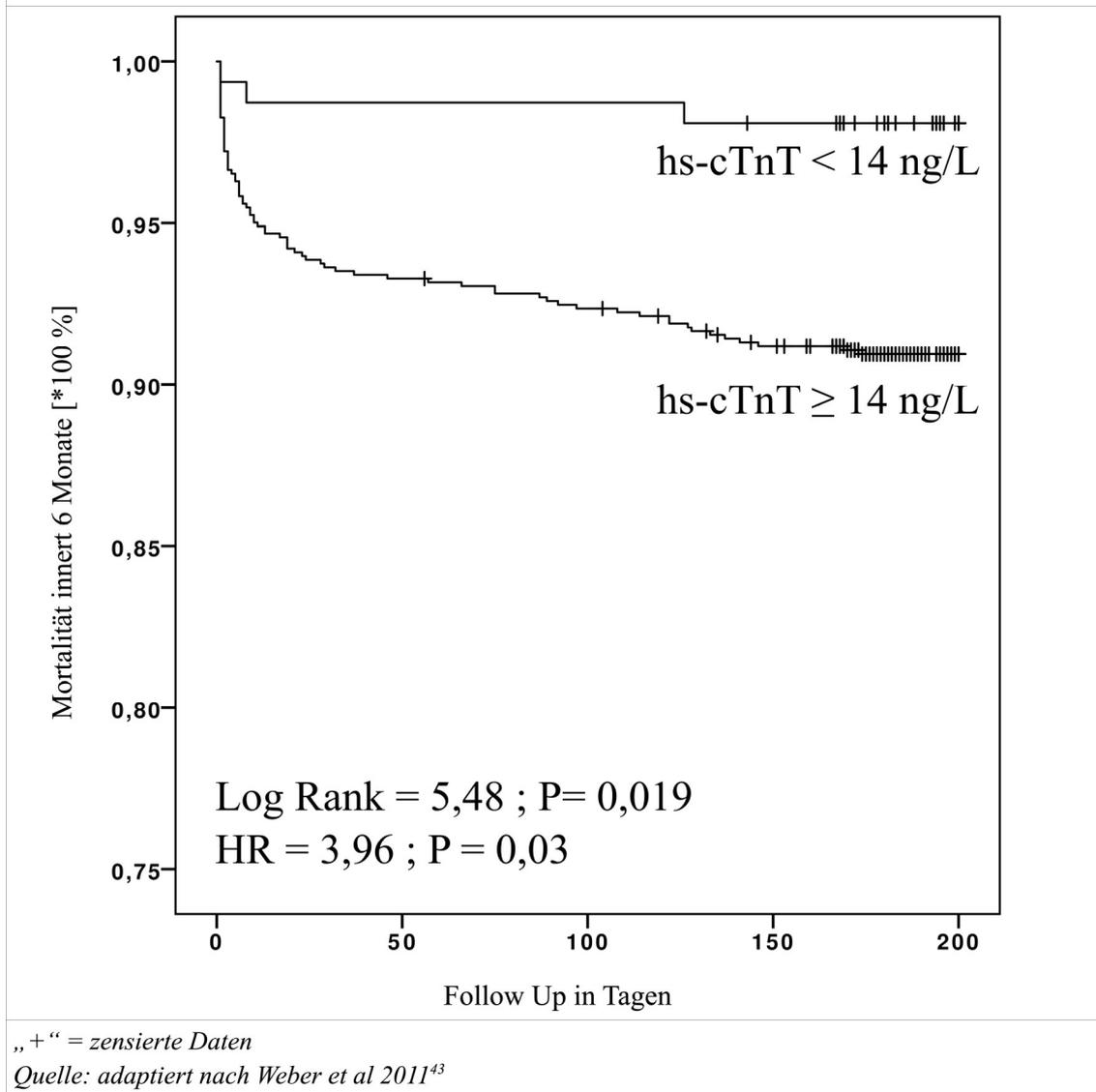


Abbildung 4.2: Kaplan Meier Überlebenskurve für Mortalität innert 6 Monaten bei initial negativem cTnT entsprechend dem hs-cTnT Grenzwerten



4.3 Evaluation der hs-cTnT-Grenzwerte – International-einheitlich (14 ng/L) vs. US-einheitlich (19 ng/L)

Im Vergleich des internationalen einheitlichen Grenzwertes (HR 4,9 ; 95 % Konfidenzintervall 1,55-15,53) und des US-einheitlichen Grenzwertes (HR 4,48 ; 95 % Konfidenzintervall 1,64-12,24) zeigt sich eine vergleichbare Vorhersagekraft der Mortalität, siehe Abbildung 4.3 und Tabelle 4.6.

Im Vergleich zu der alten Testgeneration werden durch den sensitiveren hs-cTnT-Test mit dem internationalen einheitlichen Grenzwert 15 weitere Risikopatienten erkannt.

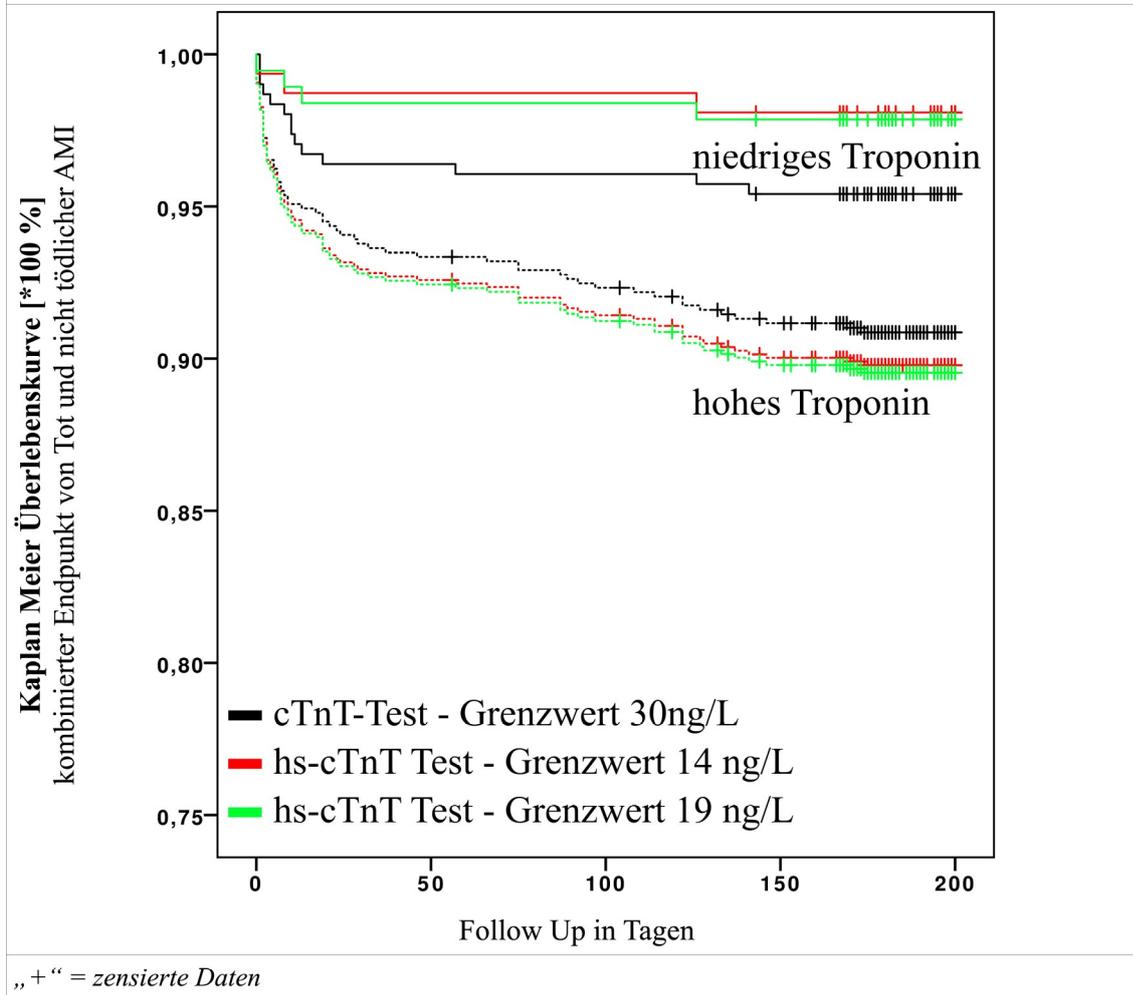
Grafisch sieht man einen deutlichen Unterschied der verlaufenden Kurven innerhalb der ersten 30 Tage. Nach diesem Zeitraum verlaufen die Kurven der Troponinkonzentrationen relativ parallel zueinander.

Tabelle 4.6: Vergleich der Hazard Ratio der internationalen Grenzwerte und der US- Grenzwerte des hs-cTnT-Tests der 5. Generation

	HR	95 % Konfidenzintervall		P-Wert
		Unterer Grenzwert	Oberer Grenzwert	
99. Perzentile 14 ng/L (Nicht US)	4,90	1,55	15,53	0,007
99. Perzentile 19 ng/L (US-Grenzwerte)	4,48	1,64	12,24	0,003

Quelle: Daten aus der untersuchten Kohorte, adaptiert nach Weber et al 2011 Table II⁴³

Abbildung 4.3: Vergleich der prognostischen Information des neuesten und älteren Troponin T-Tests unter Berücksichtigung der internationalen Grenzwerte



4.4 Evaluation der hs-cTnT-Grenzwerte – US-einheitlich (19 ng/L) vs. US-geschlechtsspezifisch (♂ 22 ng/L; ♀ 14 ng/L)

Im Vergleich des einheitlichen US Grenzwertes (HR 4,48 ; 95 % Konfidenzintervall 1,64-12,24) und des US-geschlechtsspezifischen Grenzwertes (HR 3,55 ; 95 % Konfidenzintervall 1,44-8,78) zeigt sich eine vergleichbare Vorhersagekraft der Mortalität, siehe Abbildung 4.4 und siehe Tabelle 4.7.

Durch den US-geschlechtsunabhängigen Grenzwert wurden 14 und durch den US-geschlechtsspezifischen Grenzwert 13 weitere Risikopatienten erkannt. Der hs-cTnT-Test zeigt, unabhängig der Geschlechtsbetrachtung, eine vergleichbare Vorhersagekraft des Sterblichkeitsrisikos.

Bei der Gesamtkohorte sind die erkannten Risikopatienten der unterschiedlichen Grenzwerte vergleichbar, mit Tendenz zu niedrigeren Grenzwerten, siehe Tabelle 4.8.

Tabelle 4.7: Vergleich der Hazard Ratio der geschlechtsunabhängigen vs. geschlechtsspezifische Grenzwerte des hs-cTnT-Tests der 5. Generation

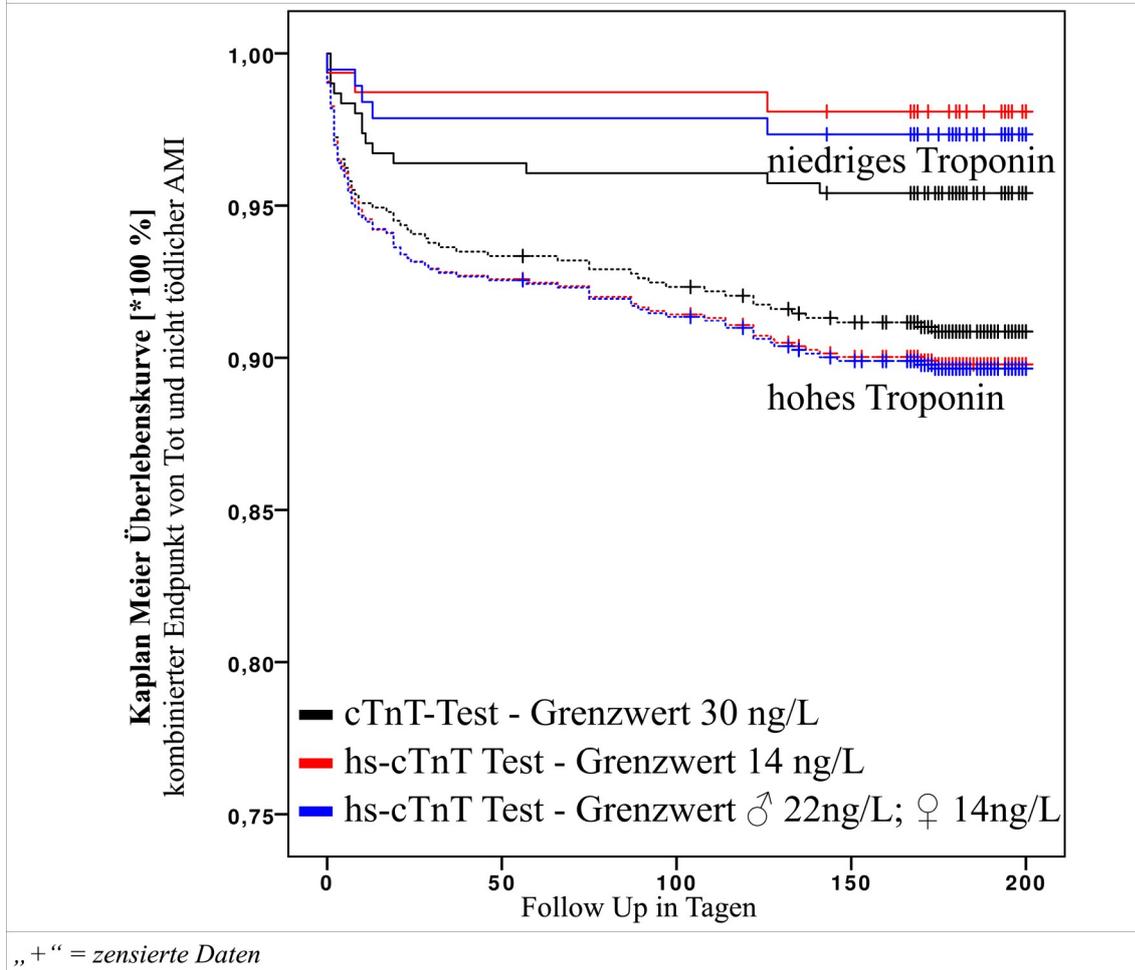
	HR	95 % Konfidenzintervall		P-Wert
		Unterer Grenzwert	Oberer Grenzwert	
99. Perzentile 14 ng/L (international)	4,90	1,55	15,53	0,007
99. Perzentile 19 ng/mL (US-Grenzwerte)	4,48	1,64	12,24	0,003
Geschlechtsspezifische Grenzwerte (US) (♂ 22 ng/L; ♀ 14 ng/L)	3,55	1,44	8,78	0,006

Quelle: Daten aus der untersuchten Kohorte, adaptiert nach Weber et al 2011 Table II⁴³

Tabelle 4.8: Übersicht der zusätzlich detektierten Risikopatienten durch die unterschiedlichen Grenzwerte

Bezeichnung	Grenzwert	Zusätzlich Detektierte Risikopatienten im Vergleich zur 4. Testgeneration
„International“	14 ng/L	15
„US-Einheitlich“	19 ng/L	14
„US-geschlechtsspezifisch“	♂ 22 ng/L; ♀ 14 ng/L	13

Abbildung 4.4: Vergleich der prognostischen Information des neuesten und älteren Troponin T-Tests unter Berücksichtigung der geschlechtsspezifischen und der geschlechtsunabhängigen Grenzwerte



5 Diskussion

Kardiale Troponine sind der wesentliche Bestandteil der Leitlinien zur Diagnostik von ACS. Sie haben einen besonderen Stellenwert zur Unterscheidung von NSTEMI und instabiler Angina Pectoris⁸. Die Grenzwerte in der aktuellen Leitlinie liegen bei der 99. Perzentile, bei einer angestrebten Messungsgenauigkeit von kleiner 10 % ($CV < 10\%$)². Mit der Einführung der hoch sensitiven Testverfahren konnten die Anforderungen erstmals erfüllt werden. Die Grenzwerte sind weiterhin Gegenstand aktueller Diskussionen. Bei den Troponin-Testverfahren verringert sich die Spezifität bei steigender Sensitivität. Folglich werden bei nicht nachweisbarem AMI vermehrt Konzentrationen oberhalb der 99. Perzentile gemessen. Ein Troponinanstieg oberhalb der 99. Perzentile kann durch unterschiedliche kardiale und nicht kardiale Erkrankungen bedingt sein¹⁸.

Durch die Einführung in den klinischen Alltag konnte die Diagnostik und Risikostratifizierung von Risikopatienten positiv beeinflusst werden. Die in den USA im Januar 2017 von der FDA zugelassenen hs-cTnT-Testverfahren und der zugehörigen Grenzwerte (einheitlich 19 ng/L; ♂ 22ng/L; ♀ 14 ng/L) unterscheiden sich maßgeblich von dem europäischen empfohlenen Grenzwerten (14 ng/L)⁴².

Mit dieser Arbeit untersuchten wir diese Unterschiede genauer. Es wurde anhand von 1023 Hochrisikopatienten im Hinblick auf die Risikostratifizierung der cTnT-Test (4. Generation) mit dem hs-cTnT-Test (5. Generation) verglichen. Weiter wurde anhand des hs-cTnT-Tests der US-amerikanisch einheitliche Grenzwert von 19 ng/L und die geschlechtsspezifischen Grenzwerte (♂ 22 ng/L; ♀ 14 ng/L) mit dem internationalen einheitlichen Grenzwert (14 ng/L) verglichen. Wir stellen fest, dass der hs-cTnT Test der 5. Generation dem cTnT-Test der 4. Generation in der Risikostratifizierung überlegen ist. Beim Vergleich der US-amerikanischen Grenzwerte mit dem internationalen Grenzwert ist die Risikostratifizierung vergleichbar, jedoch mit Tendenz zu niedrigeren Grenzwerten.

5.1 Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse zeigen anhand eines multivariaten Cox-Regressions-Modell eine signifikant verbesserte prognostische Vorhersagekraft des hs-cTnT-Tests im Vergleich zu der Vorhersagekraft der älteren Testgeneration. Chatterjee et al⁴⁴ untersuchten in einer Metaanalyse ob Patienten mit einem positiven hs-cTnT und negativem cTnT Testergebnis ein erhöhtes Sterberisiko haben. Hierzu wurden nach Studienprotokoll vier Studien^{43,45-47} gefunden, die Studie von Weber et al⁴³ entspricht dem Patientenkollektiv dieser Arbeit. Tabelle 5.1 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der einzelnen Studien. Es konnte ein signifikanter Unterschied des Mortalitätsrisikos der hs-cTnT positiven bei den cTnT negativen Patienten festgestellt werden. Die Odds Ratios der einzelnen Studien sind in Tabelle 5.2 aufgeführt. Hier wird deutlich, dass die Differenz der Grenzwerte der 4. und 5. Generation deutliche prognostische Informationen enthält, die nicht vernachlässigt werden dürfen. Die Studien beruhen auf ähnlichen Studiendesigns und sind sehr gut vergleichbar. Die verbesserte prognostische Informationslage durch Verwendung des hoch sensitiven Troponins wird hier gezeigt.

Unsere Ergebnisse zeigen den internationalen Grenzwert zum einheitlichen und geschlechtsspezifischen US-Grenzwert vergleichbar mit leicht besserer Tendenz zu dem internationalen Grenzwert. Gimenez et al⁴⁸ untersuchten 2018 die Auswirkungen der von der FDA zugelassenen Grenzwerte mit den europäischen Grenzwerten auf eine Reklassifizierung. In 4048 Patienten (1316 weiblich und männlich) war die finale Diagnose MI in 634 Patienten (15,7 %; 168 (12,8 %) weiblich und 466 (17,1 %) männlich). Durch die Anwendung des FDA geschlechtsspezifischen Grenzwert wurden 4 Frauen von der Diagnose instabile Angina Pectoris zu einem AMI reklassifiziert, 7 Männer wurden von AMI zur instabilen Angina Pectoris abgestuft. 3 der 4 Frauen und 4 der 7 Männer unterliefen einer perkutanen Katheterintervention. Bei Verwendung des europäischen Grenzwertes (14 ng/L) wurden bei 645 Patienten (15,9 %; 172 (13,1 %) Frauen und 473 (17,3 %) Männer) ein AMI diagnostiziert. Innerhalb der 1 Jahres Nachbeobachtungszeit verstarb keiner der reklassifizierten Patienten. Die Daten sind kritisch zu betrachten, da die Reklassifizierung durch ein retrospektives Studiendesign gemacht wurde. Es lässt sich keine eindeutige Aussage über die klinischen

Tabelle 5.1: Übersicht Ergebnisse und Nachbeobachtungszeiten Metaanalyse nach Chatterjee et al

Studie	Follow UP in Tagen	Hs-cTn (+) und cTn (-)			Hs-cTn (-) und cTn (-)		
		Patienten	Tod	Endpunkt	Patienten	Tod	Endpunkt
Hochholzer 2011 ⁴⁵	720	207	12,9 %	8 % erneuter MI	735	3,2 %	3,0 % erneuter MI
Lindahl 2010 ⁴⁶	360 / 30 *	231	10,4 %	7,9 % erneuter MI und Tod	340	2,7 %	2,3 % erneuter MI und Tod
Schreiber 2012 ⁴⁷	30	24	4,17 %	Nicht bekannt	167	0 %	Nicht bekannt
Weber 2011 ⁴³	180	180	7,2 %	Nicht bekannt	149	2,0 %	Nicht bekannt
Gesamt		642	9,7 %		1391	2,5 %	

*360 Tage für Tod; 30 Tage für kardiale Ereignisse; Quelle: adaptiert nach Chatterjee et al⁴⁴

Tabelle 5.2: Sterberisiko bei Patienten mit negativem cTnT und positivem hs-cTnT bei erster Blutentnahme

Studie	Hs-cTn (+) und cTn (-)		Hs-cTn (-) und cTn (-)		Odds Ratio (95 % Konfidenzintervall)	Relative Gewichtung in der Metaanalyse
	Ereignisse	Gesamt	Ereignisse	Gesamt		
Hochholzer 2011	27	207	23	735	4,64 (2,60; 8,29)	56,7 %
Lindahl 2010	21	231	9	340	3,68 (1,65; 8,18)	29,8 %
Schreiber 2012	1	24	0	167	21,38 (0,85; 540,34)	1,8 %
Weber 2011	13	180	3	149	3,79 (1,06; 16,56)	11,7 %
Gesamt	62	642	35	1391	4,35 (2,81; 6,73)	100,0 %

Quelle: adaptiert nach Chatterjee et al⁴⁴

Auswirkungen treffen, da die Neubewertung keinen Einfluss auf die klinisch durchgeführte Therapie hatte. Dennoch zeigte die Reklassifizierung unter Verwendung der geschlechtsspezifischen Grenzwerte einen minimalen Unterschied. Auch hier zeigt sich eine vermehrte Diagnosestellung bei niedrigeren Grenzwerten (europäischer Grenzwert 14 ng/L), vergleichbar zu hiesigen Ergebnissen.

Peacock et al⁴⁹ evaluierte die Grenzwerte des hs-cTnT-Testverfahrens im Rahmen der Zulassung in Zusammenarbeit mit Roche Diagnostics und den klinischen Prüfern der FDA. Die Daten der 2018 veröffentlichten Studie ist der Grundpfeiler der von der FDA festgelegten Grenzwerte. Peacock et al evaluierten einen Grenzwert in dem Patienten mit einem Risiko kleiner 1 % (negativer prädiktiver Wert) für einen kardialen Zwischenfall innert 30 Tagen diagnostiziert werden können. In einer prospektiven observativen multizentrischen Untersuchung wurden serielle Blutentnahmen in der Notaufnahme genommen. Die 99. Perzentile wurde respektiv als einheitlicher Grenzwert von 19 ng/L, geschlechtsspezifisch bei 14 ng/L weiblich und 22 ng/L männlich beobachtet. Von insgesamt 1264 Patienten mit 0h und 3h Troponin Messungen und einem 30 Tage Follow Up hatten 974 Patienten zu beiden Zeitpunkten hs-cTnT < 19 ng/L, insgesamt 290 Patienten hatten einem hs-cTnT >19 ng/L an einem der beiden Zeitpunkte. Die 290 hs-cTnT positiven Patienten hatten eine gesteigerte Häufung von kardialen Ereignissen innert 30 Tagen von 2,8 % (n=8) im Gegensatz zu 0,7 % (n=7) der 974 (77,1 %) Patienten mit beiden Messwerten unterhalb von 19 ng/L. Bei einer Reklassifizierung mittels des europäischen Grenzwertes von 14 ng/L wurden lediglich 2 weitere Patienten detektiert. Die reklassifizierten Patienten hatten kein kardiales Ereignis im Nachbeobachtungszeitraum von 30 Tagen.

Peacock et al konnten neben der 99. Perzentile einer gesunden Normalbevölkerung auch einen Grenzwert für einen vereinfachtes Rule Out evaluieren, bei einer 0h-3h Messung beides unter 19 ng/L oder einem 0h Grenzwert unter 6 ng/L. Die prospektive Beobachtungsstudie hatte in dem Follow Up Zeitraum von 30 Tagen keine nennenswerte Veränderung durch Anwendung des europäischen Grenzwertes.

Durch das observative Studiendesign lässt sich keine eindeutige Aussage über die klinischen Auswirkungen treffen. Manche hs-cTnT negativen Patienten sind hospitalisiert worden und hatten demnach ein verändertes klinisches Outcome. Durch

das multizentrische Design an 15 unterschiedlichen US-amerikanischen Notaufnahmen konnte eine realitätsnahe Abbildung des klinischen Alltags erbracht werden. Die relativ niedrige Ereignisrate lässt sich durch die reale Struktur in der Notaufnahmen erklären. Bis zu 75 % der Vorstellungen in einer Notaufnahme bei Verdacht auf ACS haben letztendlich kein ACS⁵⁰. Das Patientenkollektiv unterschiedlicher Notaufnahmen in den USA erklärt am ehesten die unterschiedlichen Ergebnisse zu unserer Untersuchung. Auch in dieser Arbeit zeigt sich eine Tendenz zu dem niedrigeren Wert von 14 ng/L, wodurch zwei weitere Patienten erkannt wurden, jedoch ohne kardiales Folgeereignis in dem Beobachtungszeitraum von 30 Tagen. Die Ergebnisse von Peacock et al im Vergleich zu anderen Studienergebnisse möchte ich im Abschnitt 5.5 Geschlechtsspezifische Grenzwerte genauer beleuchten.

5.2 Diskussion der Kohorte

Zur Risikostratifizierung von ACS Patienten waren die Auswahlkriterien und der Standort geeignet. Ein homogenes Probandenkollektiv wurde gewählt, um Störvariablen zu minimieren und die Risikostratifizierung möglichst ausführlich zu untersuchen. Die Laborauswertung folgte innerhalb weniger Tagen von darauf spezialisierten Untersuchern, um eine Beeinträchtigung der Ergebnisse durch äußere Faktoren auszuschließen und der klinischen Alltagsfertigkeit eines Laboranten nahe zu kommen. Die Kohorte entspricht einem Patientenkollektiv mit erhöhter ACS-Wahrscheinlichkeit. Die Risikofaktoren waren vergleichbar mit anderen Kohorten⁵¹.

In unserer Untersuchung wurde ein Follow Up von 6 Monaten gewählt. Zur kurzfristigen Risikostratifizierung sind unsere Ergebnisse aussagekräftig. Hochholzer et al⁴⁵ und Lindahl et al⁴⁶ haben das cTnT mit dem hs-cTnT Testverfahren im Hinblick auf die Risikostratifizierung verglichen. Hochholzer et al konnten zeigen, dass bei 1159 Patienten die prognostische Genauigkeit bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 24 Monaten von hs-cTnT signifikant besser als die des cTnT waren. Bei Verwendung des hs-cTnT Tests war die Vorhersage von Todesfällen verbessert. Die Vorhersage von erneutem Auftreten kardialer Ereignisse war jedoch nicht verbessert. Lindahl et al. betrachtete in einem Nachbeobachtungszeitraum von 30 Tagen myokardialer Ereignisse und Todesfälle, und innert 12 Monaten die Gesamtsterblichkeit. Bei 1452 Patienten konnten sie zeigen, dass bei den Patienten mit einem positiven hs-cTnT bei negativem cTnT Wert eine gleichwertiges Mortalitätstrisiko innert einem Jahr besteht wie bei der Gruppe, die bei beiden Werten positiv waren. Beide Studien konnten die verbesserte prognostische Vorhersagekraft der neuen Testgeneration gegenüber der älteren Testgeneration untermauern. Der Nachbeobachtungszeitraum bis zu einem Jahr ist für eine mittelfristige Risikostratifizierung geeignet.

Der Parallelverlauf der Kurven nach unterschiedlichen Verlauf in den ersten Tagen deutet eine Bedeutung der Risikostratifizierung besonders in den ersten Tagen nach Untersuchung an. Es zeigt sich, dass durch die Reklassifizierung diejenigen Patienten gefunden werden können, die ein erhöhtes Sterberisiko innerhalb weniger Tage haben. Durch die Reklassifizierung könnten diese Patienten von einer intensivierten Therapie profitieren.

5.3 99. Perzentile als Grenzwert

Bei den meisten labortechnischen Tests im klinischen Alltag wird die 2. Standardabweichung respektive 2,5 Perzentile nach oben und unten definiert. Troponine im Gegensatz nehmen idealerweise den Wert 0 in einer gesunden Bevölkerung an, wohingegen eine Steigerung über einen gewissen Grenzwert auf eine Pathologie hindeutet.

Historisch einigte man sich bei den cTnT Tests auf die 99. Perzentile bei einer minimalen Testvariabilität von 10 % ($CV < 10\%$)². Diese Anforderungen konnten erstmals durch die hoch sensitiven Testverfahren erfüllt werden. Auch hier zeigt sich eine unterschiedliche Studienlage bezüglich des genauen Referenzwertes. Dies ist nicht verwunderlich. Das bisherige Limit of Detection (LOD) der Troponin Testverfahren lagen bis zur vierten Generation über der 99. Perzentile. Das hoch sensitive Testverfahren konnte erstmals ein LOD unterhalb der 99. Perzentile erreichen, siehe Abbildung 1.8. Durch dieses Testverfahren konnten erstmals Troponinwerte in einer gesunden Normalbevölkerung nachgewiesen werden.

Seit längerem sind die Kriterien zur Definition der gesunden Normalbevölkerung Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Der von der ESC empfohlene Grenzwert des hs-cTnT-Tests von 14 ng/L wurde aus multizentrischen Studien extrapoliert^{52,53}. Kritisch zu betrachten sind jedoch die geringe Größe und das junge Durchschnittsalter (Giannitsis et al⁵² 44 Jahre; Saenger et al⁵³ 37 Jahre) der Population aus der extrapoliert wurde. Es ist fraglich ob der Grenzwert für den „klassischen“ betroffenen KHK-Patienten im mittleren oder höheren Alter gleich präzise sein kann⁵⁴.

Den Grenzwert an die aktuelle 99. Perzentile pauschal anzulehnen kristallisiert sich als fragwürdig heraus. In vielen Arbeiten zeigt sich ein Grenzwert unterhalb der 99. Perzentile als effektiver. Abgesehen von der Definition der 99. Perzentile, wie durch die Extrapolation in der Empfehlung der ESC, zeigt sich besonders in der Definition der Normalbevölkerung keine Einigung in der aktuellen Literatur.

5.4 Definition einer gesunden Normalbevölkerung

Neben dem Alter gibt es weitere Faktoren, wie beispielsweise Geschlecht, ethnische Herkunft, kardiale oder nicht kardiale Vorerkrankungen, die die Troponinkonzentration beeinflussen können. Die vier wichtigsten Faktoren neben dem Vorhandensein oder Fehlen eines Myokardinfarktes sind Alter, Nierenfunktionsstörung, Zeitpunkt der Vorstellung seit Beginn erster Symptome und Geschlecht⁵⁵. In der internationalen Diskussion wird der Variable des Geschlechts eine große Aufmerksamkeit gewidmet. Demnach ist die Überlegung einen einheitlichen Wert mit einem geschlechtsspezifischen zu ersetzen. Neben eventuellen Verbesserungen in der Diagnose und Risikostratifizierung kann es jedoch mit erschwerten klinischen Bedingungen einhergehen. Weiter gibt es keine Einigung auf einen oder mehrere spezifische Grenzwerte. Dies widerspiegelt sich auch in den unterschiedlichen Grenzwerten der FDA und der ESC.

Zur Definition einer Normalbevölkerung forderten Prof. Sandoval und Prof. Apple 2014 standardisierte Surrogatparametern⁵⁶. Es gilt eine Unabhängigkeit von Testverfahren und Probanden zu gewährleisten. Im Jahre 2015 wurde eine universelle Stichprobenbank zur Definition einer normalen Bevölkerungsgruppe erhoben⁵⁷. Auch diese Werte sind kritisch zu betrachten. Zum einen leidet die Teststärke unter zu geringen Probandenzahlen, zum anderen beeinflussen neben der körperlichen Konstitution auch statistische Methoden die Grenzwerte einer gesunden Vergleichspopulation⁵⁸.

In einem Expertenkonsens 2018 wurde eine einheitliche Definition für die Surrogatparameter und die statistischen Methoden zur Evaluierung einer gesunden „Normalbevölkerung“ vorgeschlagen¹⁴. Eine Kohorte zur Evaluierung eines geschlechtsspezifischen Grenzwertes wird erläutert. Es sollten mindestens 300 Individuen eines Geschlechts vertreten sein. Weiter sollen als Einflussfaktoren proBNP, Hämoglobin A1c und die eGFR mit unterschiedlichen Grenzwerten betrachtet werden. Explizit soll auch auf das Alter geachtet werden, da eindeutige Unterschiede in den Troponinwerten unterschiedlicher Altersgruppen herrschen. Bezüglich der Einführung des hs-cTnT Tests durch die FDA wird von dem Expertenkonsens gefordert, dass

sowohl der Hersteller als auch die Zulassungsbehörde transparent die Kriterien und statistischen Methoden der Grenzwerte offenlegt. Bezüglich der Geschlechtsspezifität steht ein Unterschied in den hoch sensitiven Troponinwerten außer Frage. Über den klinischen Vorteil gibt es bisher jedoch keinen Konsens. Dies ist vergleichbar mit den hiesigen Ergebnissen.

Eggers et al⁵⁹ hat in einer retrospektiven Registerstudie zur Evaluierung des einheitlichen (14 ng/L) und geschlechtsspezifischen (♂ 16ng/l ; ♀ 9ng/l) Grenzwertes eine Kohorte von 48250 Patienten, die in schwedischen Notaufnahmen vorstellig wurden, untersucht. Der Nachbeobachtungszeitraum war 1 Jahr für Sterblichkeit oder kardiale Eingriffe. Spannenderweise begann ein Anstieg des 1-Jahres Risiko an kardiovaskulären Todesfällen für Männer bereits bei Werten deutlich unter dem geschlechtsspezifischen Grenzwert von 16 ng/L. Bei Frauen war der Anstieg wiederum bei Werten über dem geschlechtsspezifischen Grenzwert von 9 ng/L jedoch unter dem einheitlichen Wert von 14 ng/L zu beobachten. Eggers et al kamen zu dem Schluss, dass der ideale Grenzwert zur Risikostratifizierung innerhalb eines Jahres für beide Geschlechter leicht unterhalb von 14 ng/L liegt. Auch hier wurden die Patienten ihrer klinisch entsprechenden Diagnose behandelt und die Reklassifizierung wurde respektiv durchgeführt. Daher lässt sich erschwert eine Aussage über das klinische Outcome der einzelnen Patienten sagen. Aufgrund signifikanter Unterschiede in koronarangiographischer Interventionen der Gruppen, die nach beiden Kriterien negativ, neu klassifiziert oder nach beiden Kriterien positiv waren, sind die Ergebnisse und die Risikobewertung durch die Behandlung der einzelnen Gruppen verzerrt.

De Lemos et al⁶⁰ und Giannitsis et al⁵² konnten in ihren Untersuchungen ein alters- und geschlechtsbedingten Unterschied in den hs-cTnT-Konzentrationen beobachten. Die Werte für männliche Probanden waren in beiden Studie höher als bei weiblichen Probanden.

Allerdings konnte der klinische Nutzen der Verwendung von geschlechtsspezifischen Grenzwerten noch nicht endgültig bewiesen werden. Demgegenüber wurde jedoch ein signifikanter Unterschied in einem altersspezifischen Grenzwert festgestellt^{59,61}.

Trotz unterschiedlicher Forderungen und Vorschläge besteht weiterhin kein Konsens über die Einbeziehung der Surrogatparameter von Geschlecht, Alter, Nierenfunktion und Vorstellungszeitpunkt. Daher empfehlen die europäischen Leitlinien zum Umgang mit kardialen Troponin im Zusammenhang mit ACS weiterhin einen einheitlichen geschlechtsunabhängigen Grenzwert:

„Bis informationstechnische Hilfsmittel [...] zur Verfügung stehen, die die Auswirkungen aller vier Variablen [...] berücksichtigen, sollte die Verwendung einheitlicher Cut-off-Konzentrationen der Standard für die Frühdiagnose von MI bleiben“ frei nach Byrne et al 2023⁸

„Until information technology tools [...] incorporating the effect of all four variables [...] are available, the use of uniform cut-off concentrations should remain the standard of care for the early diagnosis of MI.“

Demgegenüber haben die Global Task Force for Myocardial Infarction und die International Federation of Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers (IFCC) die Verwendung von geschlechtsspezifischen Grenzwerten für hs-cTnT Tests empfohlen. Durch die Verwendung eines geschlechtsunabhängigen Grenzwertes könnte eine Unterdiagnose einer Myokardschädigung bei Frauen resultieren^{62,63}.

Bezüglich der „Normalbevölkerung“ zeigt sich ein unterschiedlicher Troponin T-Wert nach Geschlecht. Das könnte darauf deuten, dass eine Unterscheidung des Troponin T Grenzwertes einen Vorteil bei der Risikostratifizierung bringt. Dies konnten wir in unserer Studie nicht nachweisen. Auch andere Studien konnten bisher keinen klinischen Vorteil nachweisen, auch wenn durch einen geschlechtsspezifischen Grenzwert die Fehldiagnostik besonders bei Frauen gesenkt werden konnte.

5.5 Geschlechtsspezifische Grenzwerte

Der geschlechtsspezifische Unterschied in den Troponin Werten ist sowohl anatomisch als auch physiologisch zu erklären. Labortechnisch konnte er vielfach aufgezeigt werden. In der Übersichtsarbeit von Bhatia et al⁶⁴ wird jedoch deutlich wie unterschiedlich die Grenzwerte in Untersuchungskohorten ausfallen. Das Ziel der Übersichtsarbeit ist die aktuelle Diskussion und Evidenz der Identifizierung geschlechtsspezifischer Grenzwerte aufzuzeigen. Die geschlechtsspezifische Unterschiede der Pathophysiologie, die Daten zur Verwendung geschlechtsspezifischer Grenzwerte und deren Auswirkungen auf die Diagnose und Behandlung des ACS für das jeweilige Geschlecht wurden dargestellt, hervorgehoben und untersucht. In einer Übersicht über die Grenzwerte zur Feststellung einer 99. Perzentile einer Normalbevölkerung sind beträchtliche Unterschiede festzustellen, sowohl in den einheitlichen als auch in geschlechtsspezifischen Grenzwerten, siehe Tabelle 5.3. Im Vergleich der Studien zeigen sich keine einheitliche Standarddefinition für eine gesunde Normalbevölkerung⁶⁴. In der Übersicht der hs-cTnI zeigen sich ähnliche Unterschiede der Studienergebnisse die eine gesunde Normalbevölkerung untersuchten⁶⁴.

Die FDA Zulassung des hs-cTnT Testverfahren mit dem einheitlichen und geschlechtsspezifischen Grenzwerten beruht auf der 99. Perzentile einer gesunden Normalbevölkerung. Diese Werte wurden wie bereits erwähnt in der Studie von Peacock et al⁴⁹ evaluiert. Vergleicht man nun die Werte mit den Ergebnissen der anderen Studien in Tabelle 5.3 fallen bemerkenswerte Unterschiede in den absoluten Werten auf. Diese Unterschiede sind auch bei anderen Studien mit Patienten aus den Vereinigten Staaten zu beobachten. Andererseits wurde für die Zulassung eben genau die Studie von Peacock et al verwendet. Das multizentrische Studiendesign, in der die Kohorte aus 15 unterschiedlichen universitären Notaufnahmen zusammengestellt wurde, zeigt ein möglichst realitätsnahes Patientenkontext US-amerikanischer Notaufnahmen. Die Daten suggerieren, dass bei einfacher Messung unter Verwendung geschlechtsspezifischer Grenzwerte zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Notaufnahme, Myokardinfarkte bei Frauen weniger übersehen werden. Allerdings ist dieser Vorteil bei einer seriellen Messung nicht mehr vorhanden.

Tabelle 5.3: Übersicht veröffentlichter Daten zu den hoch sensitiven kardialen Troponin-T Konzentrationen in einer gesunden Population

Studie	Anzahl Patienten n (%♀)	Region	Alter in Jahren (Ø)*	99. Perzentile URL in ng/L		
				Gesamt	Männlich	weiblich
Mingels et al (2009) ⁶⁶	479 (45)	Europa	26–71 (51)	16	18	8
Giannitsi et al (2010) ⁵²	616 (50)	USA und Europa	20–71 (44)	14	15	10
Koerbin et al (2010) ⁶⁷	104 (45)	Australien	25–74	13	13	11
Collinson et al (2011) ⁶⁸	545 (53)	Europa	≥45 (median, 58)	22	24	14
Apple et al (2012) ⁵⁴	524 (48)	USA	18–64	15	20	13
Gore et al (2014) DHS registry ⁵⁵	2955 (54)	USA	30–65	14	17	11
Gore et al (2014) ARIC registry ⁵⁵	7575 (61)	USA	54–74	21	26	15
Gore et al (2014) CHS registry ⁵⁵	1374 (64)	USA	≥65	28	34	24
Peacock, et al (2017) ⁴⁹	1301 (50)	USA	≥21 (median, 48)	19	22	14
Kimnai et al (2015) ⁶⁵	1540 (52)	Europa	40–75 (57)	15	16	12

ARIC = Atherosclerosis Risk in Communities; CHS = Cardiovascular Health Study; DHS = Dallas Heart Study; URL = Upper Reference Limit (oberes Detektionslimit)

* Das Alter der Studienpopulation wird nicht einheitlich angegeben; Durchschnitts- und Medianalter werden wie veröffentlicht angegeben; Quelle: adaptiert nach Bhatia et al⁶⁴

Kritisch zu betrachten ist das universitäre Umfeld der Studie. Es sollte weiter untersucht werden, ob sich die Grenzwerte im nicht universitärem Umfeld beweisen.

Gimenez et al⁶⁹ untersuchten 2016 geschlechtsspezifische hs-cTnT Grenzwerte (einheitlich 14 ng/L, männlich 17 ng/l und weiblich 9ng/L) bei 2734 Personen (32 % Frauen) mit Verdacht auf ACS. Durch die Verwendung geschlechtsspezifischer Grenzwerte konnte die Sensitivität bei Frauen von 91,3 % auf 98,5 % unter Einbußen in der Spezifität gesteigert werden. Bei den Männern verschlechterte sich die Sensitivität von 90,7 % auf 88,4 %. Mittels des geschlechtsspezifischen Grenzwert wurden lediglich 3 Patienten reklassifiziert. Dennoch hat die Reklassifizierung das Mortalitätsrisiko für ein Jahr nicht signifikant verändert. Gimenez et al kommen zu dem Schluss, dass der einheitliche Grenzwert beibehalten werden soll.

Gimenez et al⁴⁸ untersuchten 2018 eine erweiterte Patientenpopulation von 4048 anhand der FDA Grenzwerte. Keiner der reklassifizierten Patienten ist jedoch im Beobachtungszeitraum von einem Jahr verstorben. Hierbei kommen sie zu den Schluss, dass der einheitliche Grenzwert eine vergleichbare Leistung bezüglich Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu den geschlechtsspezifischen Grenzwerten bietet.

Eggers et al 2016⁵⁹ kamen bei Ihrer retrospektiven Registerstudie zu dem Ergebnis, dass es keine Belege für eine Verwendung der geschlechtsspezifischen Grenzwerte gibt. Ein Grenzwert knapp unter 14 ng/L sei „aus pragmatischer Sicht“ einem geschlechtsspezifischen vorzuziehen.

Mueller-Hennesen et al⁶¹ untersuchten 2016 die Auswirkungen einer Reklassifizierung bei einem einheitlichen Grenzwert von 14 ng/L und geschlechtsspezifischen von 15,5 ng/L für Männer und 9 ng/L für Frauen. Sie kommen zu dem Entschluss, dass der Einfluss geschlechtsspezifischer Grenzwerte nur gering die diagnostische und prognostische Reklassifizierung beeinflusst.

Es besteht weiter eine Uneinigkeit über ein verbessertes klinisches Outcome bei Nutzung geschlechtsspezifischer Grenzwerte. Bei den Ergebnissen unserer Untersuchung konnte kein relevanter Unterschied zwischen der geschlechtsspezifischen und dem einheitlichen nicht-US Grenzwert aufgezeigt werden. Zu beachten ist jedoch auch bei dieser Arbeit die respektive Reklassifizierung. Die Reklassifizierung konnte

keinen Einfluss auf die klinische Behandlungsstrategie der neu klassifizierten Patienten nehmen. Dennoch deuten die Ergebnisse einen geringen Vorteil bei niedrigeren Grenzwerten an.

Unabhängig der Troponinwerte in der Normalbevölkerung bei Frauen konnten die aktuellen Daten bisher keinen eindeutigen klinischen Vorteil zeigen. Bathia et al drückt dies in deren Review zu unterschiedlicher Troponin Testverfahren und deren zugehörigen Grenzwerte sehr treffend aus:

„Die aktuelle Literatur weist darauf hin, dass geschlechtsspezifische Grenzwerte dazu führen können, dass mehr Frauen mit positiven Biomarkern, die auf eine Herzmuskelschädigung hindeuten, identifiziert werden, aber die Studien zeigen noch keine Verbesserung der Ergebnisse, wenn Patienten mit Verdacht auf ACS bis zu einem Jahr lang beobachtet werden.“ frei nach Bhatia et al⁶⁴

„Current literature indicates that sex-specific cutoffs may lead to the identification of more women with positive biomarkers suggestive of myocardial injury, but studies do not yet demonstrate an improvement in outcomes when patients with suspected ACS are followed for up to 1 year.“

In den Richtlinien zur Diagnose und Risikostratifizierung der ESC⁸ gibt es bereits 4 unterschiedliche Grenzwerte ohne eine geschlechtsspezifische Unterscheidung. Bei einer akuten und hektischen Situation in der Notaufnahme könnte ein einfacher Grenzwert leichter umzusetzen sein und eine Verwechslung oder fehlerhafte Anwendung aufgrund unterschiedlicher Grenzwerte eventuell verhindern. Andererseits gibt es bei einer Vielzahl anderer Testverfahren bereits geschlechtsspezifische Grenzwerte. Daher dürfte eine Lernkurve neuer geschlechtsspezifischer Grenzwerte hinsichtlich der Troponine zur Einschätzung eines ACS keine allzu große Umstellung bedeuten. Es gibt aktuell keine Untersuchung die die potentiell zu niedrig eingeschätzte Risikostratifizierung dem Anwendungsfehler durch unterschiedliche Grenzwerte im Klinikalltag gegenüberstellt.

Ärzte im klinischen Alltag sollten sich darüber im Klaren sein, dass es für alle hoch sensitiven Troponin T-Tests Handlungsempfehlungen auf Basis der Leitlinien gibt. Die genaue Handhabung und die eventuelle Einführung geschlechtsspezifischer Grenzwerte ist Gegenstand der aktuellen Diskussion. Es gibt unterschiedliche Expertenmeinung über die Kriterien der Definition der 99. Perzentile einer gesunden „Normalbevölkerung“. Weiter gibt es noch keine eindeutige Empfehlung zur Beurteilung geschlechtsspezifischer Grenzwerte.

In der hiesigen Untersuchung wurde ein Vergleich der Grenzwerte anhand der Zulassung durch die FDA untersucht. Hier konnte festgestellt werden, dass die Aussagekraft der europäische Grenzwert von 14 ng/L im Vergleich mit den US-Grenzwerten (19 ng/L; w14 ng/L, m 22ng/L) statistisch am stärksten war. Die Unterschiede waren jedoch marginal. In Bezug auf die Risikostratifizierung bei ACS schneiden die geschlechtsspezifischen US-Grenzwerte vergleichbar, aber nicht besser, mit den einheitlichen Grenzwerten ab.

5.6 Limitationen

Die wichtigste Einschränkung dieser Arbeit ist das retrospektive Design. Durch eine nachfolgende Reklassifizierung konnten bereits stattgefundenene Diagnostik und Therapie die sich auf die einzelnen Patienten ausgewirkt haben, nicht beeinflusst werden. Ein verändertes Outcome der reklassifizierten Patienten durch die Therapie lässt sich nachträglich nicht ausschließen. Eine weitere Einschränkung der vorliegenden Untersuchung ist, dass die Risikostratifizierung in einer Population mit hoher ACS-Wahrscheinlichkeit bewertet wurde, zu erklären durch die Vorselektierung im deutschen Gesundheitssystem. Dies ist mit Vorsicht zu beachten, da Patientenvorstellungen in einer Notaufnahme unterschiedliche Ursachen haben können. Untersuchungen konnten zeigen, dass zwischen 10 % und 30 % der Patienten die sich mit Brustschmerzen in einer Notaufnahme vorstellen eine finale AMI Diagnose haben ⁷⁰⁻⁷². Besonders im amerikanischen Gesundheitssystem kann es durch fehlende Vorselektierung zu erheblichen Unterschieden in der Notaufnahme kommen.

Peacock et al⁴⁹ konnten mit ihrer Beobachtungsstudie in den USA die Grenzwerte für die FDA Zulassung festlegen. Besonders das multizentrische Studiendesign untermauert die Grenzwerte der FDA für eine US-amerikanisches Patientenkollektiv und eine realitätsnahe Situation.

Ob die US-Grenzwerte bei einer Niedrigrisikokohorte präziser als der europäische Grenzwert funktioniert, lässt sich mit dieser Untersuchung nicht sagen. Es kann sein, dass die geschlechtsspezifischen US-amerikanischen Grenzwerte in Bezug auf die Prognose in der US-amerikanischen Notaufnahmepopulation mit einer geringeren erwarteten ACS-Wahrscheinlichkeit in realer Umgebung eine andere Leistung erbringen wie der europäisch einheitliche Grenzwert. Weiter lassen sich die Ergebnisse dieser Studie nicht auf andere Testverfahren, wie beispielsweise den hoch sensitiven Troponin I Test, übertragen.

5.7 Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Troponin-T-Test der 5. Generation im Vergleich zum Test der 4. Generation zusätzliche prognostische Informationen liefert, wenn man entweder die US- oder die europäischen Grenzwerte verwendet. In Bezug auf die Risikostratifizierung beim akuten Koronarsyndrom schneiden die geschlechtsspezifischen und einheitlichen US-Grenzwerte vergleichbar wie der europäische einheitliche Grenzwert ab, mit Tendenz zu dem niedrigeren Wert.

Eine prospektive Untersuchung in einem für eine US-amerikanische Notaufnahme repräsentativen Patientenkollektiv klärt eventuell die Wirksamkeit der von der FDA zugelassenen Grenzwerte weiter auf.

Weitere Studien sind notwendig, um die Pathophysiologie hinter dem geschlechtsspezifischen Unterschieden der hs-cTnT Grenzwerte genauer zu verstehen. Die daraus resultierende klinische Bedeutung muss weiter untersucht werden. Es bleibt spannend, auf welche Methoden sich die wissenschaftliche Gemeinschaft einigen wird, um die Grenzwerte einer gesunden Normalbevölkerung zu definieren und ob und wie ein geschlechtsspezifischer Ansatz umgesetzt wird.

Eine Einigung einer international einheitlichen Definition einer gesunden Normalbevölkerung kann große Vorteile erbringen und sollte angestrebt werden. Mit einer einheitlichen Definition können auch einheitliche Untersuchungen stattfinden und Unterschiede in dieser gesunden Normalbevölkerung aufgezeigt werden. Daraus können dementsprechende einheitlichere Grenzwerte abgeleitet werden. Ohne eine genaue Definition einer Vergleichsgruppe lassen sich hieraus keine Ableitungen bilden. Ist die Vergleichsgruppe nicht hinreichend definiert, können sich enorme Unterschiede in den Ergebnissen der Untersuchung zeigen. Dies verdeutlicht sich an der Vielzahl unterschiedlicher Studienergebnisse⁶⁴. Unterschiedliche Ergebnisse lassen sich bei fehlender Definition nicht bedingungslos vergleichen, da der Unterschied möglicherweise in der zugrunde liegenden Kohorte und der fehlenden Definition begründet ist. Zweitens kann die innere Konsistenz der Ergebnisse in Frage gestellt werden, da es zu innergruppenspezifischen Besonderheiten kommen könnte.

Abgesehen von einer Definition der gesunden Normalbevölkerung legen zwei Studien^{59,61} nahe, dass eine altersspezifische Anpassung eindeutiger Unterschiede

aufzeigt. Bei großem Augenmerk auf die geschlechtsspezifischen Ansätze lohnt sich eventuell ein Wechsel der Perspektive oder Priorität auf andere wichtige Einflussfaktoren spezifischer Grenzwerte, beispielsweise das Alter.

Abschließend lässt sich sagen, dass ein Konsens in der aktuellen Literatur über den geschlechtsspezifischen Unterschied von hs-cTnT-Grenzwerten in Referenzpopulationen vorliegt. Ein positiver Effekt der klinischen Anwendung geschlechtsspezifischer Grenzwerte bei hs-cTnT auf die Prognose bei Frauen mit AMI ist noch nicht eindeutig belegt oder widerlegt und wird immer noch diskutiert. Die Ergebnisse dieser Untersuchung decken sich mit der Studienlage. Es zeigt sich, dass wenn möglich das hoch sensitive Troponin T Testverfahren verwendet werden soll. Weiter zeigt sich eine vergleichbare Risikostratifizierung des einheitlichen europäischen und der US-amerikanischen Grenzwerten, mit Tendenz zum niedrigeren Wert.

6 Zusammenfassung

Der akute Myokardinfarkt (AMI) ist einer der häufigsten Todesursachen in der westlichen Welt. Die biochemischen Blutmarker Troponin T (cTnT) und Troponin I (cTnI) dienen neben der Diagnose auch der Risikostratifizierung eines AMI. Aufgrund der Zulassung der hoch sensitiven (hs-) cTnT Tests im Januar 2017 durch die FDA in den USA werden in dieser Dissertation folgende Fragestellungen auf ihre Stichhaltigkeit überprüft: 1) Der hs-cTnT Test der 5. Generation wird mit dem cTnT-Test der 4. Generation im Kontext der Risikostratifizierung verglichen. 2) Der Grenzwert von 19 ng/L wird mit dem Grenzwert von 14 ng/l im Kontext der Risikostratifizierung des hs-cTnT-Tests der 5. Generation verglichen. 3) Der geschlechtsunabhängige Grenzwert (14 ng/L) wird mit dem geschlechtsspezifischen Grenzwerten (♂ 22 ng/L; ♀ 14 ng/L) im Kontext der Risikostratifizierung des hs-cTnT-Tests der 5. Generation verglichen. Blutproben von 1023 Patienten (30,4 % weiblich) wurden mit dem hs-cTnT Test und der älteren Testgeneration untersucht. Mit 67 % arterieller Hypertonie, 42 % Hyperlipidämie, 22 % Diabetes waren die Risikofaktoren der untersuchten Kohorte mit anderen Kohorten vergleichbar. Der kombinierte Endpunkt im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten war der Tod oder nicht tödliche AMI. 81 Ereignisse (72 Tode/9 AMI) konnten innerhalb von $183,7 \pm 46,9$ Tagen beobachtet werden. Bei einem Grenzwert von 14 ng/L zeigt sich eine Hazard Ratio von 4,90 (95 % Konfidenzintervall 1,55-15,53, $P=0,007$), bei einem Grenzwert von 19 ng/L zeigt sich eine HR von 4,55 (95 % Konfidenzintervall 1,64-12,24, $P=0,003$) beim geschlechtsspezifischen Grenzwert (♂ 22ng/L; ♀ 14ng/L) zeigt sich eine HR von 3,55 (95 % Konfidenzintervall 1,44-8,78, $P=0,007$). Der internationale Grenzwert identifiziert 15, der US einheitliche Grenzwert 14 und der US geschlechtsspezifische Grenzwert 13 mehr Patienten mit dem hoch sensitiven Test im Vergleich zum Test der älteren Generation. Das hier verwendete Patientenkollektiv ist eine Hochrisikogruppe. Die Ergebnisse unserer Untersuchung sind nicht ohne Einschränkungen auf eine US-amerikanischen Kohorte zu übertragen, da es Unterschiede der Patienten einer deutschen und US-amerikanischen Notaufnahme gibt. Abschließend lässt sich sagen, dass der hs-cTnT Test der jüngsten Generation genauere prognostische Aussagen der AMI Risikostratifizierung erzielt im Gegensatz zu der älteren Version. US geschlechtsspezifische Grenzwerte sind mit denen der geschlechtsunabhängigen Grenzwerte vergleichbar, mit Tendenz zum niedrigeren Wert.

7 Summary

Acute myocardial infarction (AMI) is one of the leading causes of death in the Western world. The biochemical blood markers troponin T (cTnT) and troponin I (cTnI) are used for diagnosis as well as risk stratification of AMI. Based on the approval of the hs-cTnT tests in January 2017 by the FDA in the USA, in this thesis following issues are addressed: 1) The 5th generation high sensitive (hs-) cTnT test is compared to the 4th generation cTnT test in the context of risk stratification. 2) The cutoff value of 19 ng/L is compared to the cutoff value of 14 ng/L in the context of risk stratification of the 5th generation hs-cTnT test. 3) The sex-independent cutoff value (14 ng/L) is compared to the sex-specific cutoff value (♂ 22 ng/L; ♀ 14 ng/L) in the context of risk stratification of the 5th-generation hs-cTnT test. Blood samples of 1023 patients (30.4% female) were analyzed with the hs-cTnT test and the older generation test. Risk factors were comparable to other cohorts with 67% arterial hypertension, 42% hyperlipidemia, 22% diabetes. The combined end point during the 6-month follow up was either death or nonfatal AMI. 81 events (72 deaths/9 AMIs) occurred within 183.7 ± 46.9 days. The cutoff value of 14 ng/L results in a hazard ratio of 4.90 (95% confidence interval 1.55-15.53, $P=0.007$); the cutoff value of 19 ng/L results in a hazard ratio of 4.55 (95% confidence interval 1.64-12.24, $P=0.003$) and the sex-specific cutoff value (♂ 22ng/L; ♀ 14ng/L) results in a hazard ratio of 3.55 (95% confidence interval 1.44-8.78, $P=0.007$). The international threshold identified 15, the US uniform threshold 14, and the US sex-specific threshold 13 more patients with the high-sensitivity test compared with the older-generation test. The investigated patient population is a high-risk group. The results of our study cannot be extrapolated to an American cohort without limitations, because there are differences of patients in a German and American emergency department. In conclusion, the latest generation hs-cTnT test achieves more accurate prognostic information of AMI risk stratification in contrast to the older version. US sex-specific cutoff values are comparable to those of the sex-independent cutoff values, with a tendency towards the lower value.

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AP	Angina Pectoris
AUROC	Area Under Receiver Operating Characteristic Curve
CK	Kreatininkinase
cTn I/T	Kardiales Troponin I/T
EKG	Elektrokardiographie
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
HR	Hazard Ratio
hsCRP	Hoch sensitives C-reaktives Protein
hs-cTn I/T	Hoch sensitives kardiales Troponin I/T
KHK	Koronare Herzkrankheit
LOD	Limit of Detection
MI	Myokardinfarkt
NSTEMI	Nicht ST-Hebungsinfarkt
NT-proBNP	N-Terminales pro Hormon B-typ Natriuretisches Peptid
PCI	Perkutane Koronarintervention
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1: Rückgang der Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Verhältnis zu wissenschaftlichen Fortschritten	3
Abb. 1.2: Die Geschichte der Definitionen des Myokardinfarktes (MI)	6
Abb. 1.3: Bandbreite der Myokardschädigung, von keine Schädigung bis Myokardinfarkt	8
Abb. 1.4: Myokardinfarkt Typ 1	10
Abb. 1.5: Myokardinfarkt Typ 2	10
Abb. 1.6: 0 h/1 h „Rule-in“- und „Rule-out“-Algorithmen mittels hochsensitiver kardialer Troponin-Tests bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Verdacht auf NSTEMI-ACS in der Notaufnahme	14
Abb 1.7: Schematische Darstellung des Sarkomers mit den Aktin- und Myosin-Filamenten	16
Abb. 1.8: Grafische Darstellung der unterschiedlichen Grenzwerte der älteren Troponin Testgeneration im Vergleich zur hoch sensitiven Testgeneration	23
Abb. 4.1: Vergleich der prognostischen Information des neuesten und älteren Troponin T-Tests unter Berücksichtigung des internationalen Grenzwerte	38
Abb. 4.2: Kaplan Meier Überlebenskurve für Mortalität innert 6 Monaten bei initial negativem cTnT entsprechend dem hs-cTnT Grenzwerten	39
Abb. 4.3: Vergleich der prognostischen Information des neuesten und älteren Troponin T-Tests unter Berücksichtigung der internationalen Grenzwerte	41
Abb. 4.4: Vergleich der prognostischen Information des neuesten und älteren Troponin T-Tests unter Berücksichtigung der geschlechtsspezifischen und der geschlechtsunabhängigen Grenzwerte	44

Mit freundlicher Genehmigung für die Nutzung folgender Abbildungen:

Abbildung 1.1:

*Reproduced with permission from Nabel, E. G. & Braunwald, E. A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. N. Engl. J. Med. 54–63 (2012)
doi:10.1056/nejmra1112570, Copyright Massachusetts Medical Society.*

Abbildung 1.2, 1.3, 1.4, 1.5:

Pocket-Leitlinie: Vierte Definition des Myokardinfarktes (Version 2018)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (2019). ESC Pocket Guidelines. 4. Definition des Myokardinfarkt. Version 2018. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald

Kurzfassung des „Joint ESC/ACC/AHA/WHF Expert Consensus Document on the 2018 Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction“ (European Heart Journal; 2018 – doi/10.1093/eurheartj/ehy462)

Abbildung 1.6 und 1.8:

Pocket-Leitlinie: Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS) (Version 2020)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (2021). ESC Pocket Guidelines. Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS), Version 2020. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald

Kurzfassung der „2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation“ (European Heart Journal; 2020 - doi/10.1093/eurheartj/ehaa575)

Tabellenverzeichnis

Tab. 4.1: Deskriptive Statistik des Patientenkohorte	33
Tab. 4.2: Multivariates Cox-Regressions-Model zur Vorhersage von Mortalität	35
Tab. 4.3: Übersicht der Harrell-C-Statistik der 4. und 5. Testgeneration	37
Tab. 4.4: Vergleich der Hazard Ratio der cTnT-Tests der 4. und 5. Generation anhand der cTnT vs. hs-cTnT Grenzwerten	37
Tab. 4.5: Testgenauigkeit für hs-cTnT und cTnT	37
Tab. 4.6: Vergleich der Hazard Ratio der internationalen Grenzwerte und der US-Grenzwerte des hs-cTnT-Tests der 5. Generation	40
Tab. 4.7: Vergleich der Hazard Ratio der geschlechtsunabhängigen vs. geschlechtsspezifische Grenzwerte des hs-cTnT-Tests der 5. Generation	43
Tab. 4.8: Übersicht der zusätzlich detektierten Risikopatienten durch die unterschiedlichen Grenzwerte	43
Tab. 5.1: Übersicht Ergebnisse und Nachbeobachtungszeiten Metaanalyse nach Chatterjee et al	47
Tab. 5.2: Sterberisiko bei Patienten mit negativem cTnT und positivem hs-cTnT bei erster Blutentnahme	47
Tab. 5.3: Übersicht veröffentlichter Daten zu den hoch sensitiven kardialen Troponin-T Konzentrationen in einer gesunden Population	56

Literaturverzeichnis

1. Thompson, R. C. et al. Atherosclerosis across 4000 years of human history: The Horus study of four ancient populations. *Lancet* (2013) doi:10.1016/S0140-6736(13)60598-X.
2. Thygesen, K. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.* 40, 237–269 (2019).
3. Nabel, E. G. & Braunwald, E. A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* 54–63 (2012) doi:10.1056/nejmra1112570.
4. Julian, D. G. Treatment of Cardiac Arrest in Acute Myocardial Ischemia and Infarction. *Lancet* (1961) doi:10.1016/S0140-6736(61)90738-3.
5. Mathers, C. D., Boerma, T. & Ma Fat, D. Global and regional causes of death. *Br. Med. Bull.* 92, 7–32 (2009).
6. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition. (2017).
7. Hiremath, L. & Hiremath, D. Noncommunicable Diseases. in *Essentials of Community Medicine: A Practical Approach* 76–76 (Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., 2012). doi:10.5005/jp/books/11660_5.
8. Byrne, A.R., Ibanez, B. et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes, Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 44, 3720-3826 (2023). doi: 10.1093/eurheartj/ehad191
9. Thygesen, K. et al. Vierte Definition des Myokardinfarktes. *Eur. Heart J.* 1–40 (2018).
10. Alpert, J. S. et al. Myocardial infarction redefined - A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 21, 1502–1513 (2000).
11. Thygesen, K., Alpert, J. S. & White, H. D. Universal Definition of Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 50, 2173–2195 (2007).
12. Thygesen, K. et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 60, 1581–1598 (2012).

13. Messinger-Rapport, B. J. & Sprecher, D. Prevention of cardiovascular diseases. *Clin. Geriatr. Med.* 18, 463–483 (2002).
14. Wu, A. H. B. et al. Association for clinical chemistry and the task force on clinical applications of cardiac bio-Markers of the international federation of clinical chemistry and laboratory medicine. *Clin. Chem.* 64, 645–655 (2018).
15. Thiele, H., Landmesser, U., Mehilli, J., H. M. ESC Pocket Guidelines Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS). 1–78 (2020).
16. Katus, H. A. et al. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 21, 1349–1353 (1989).
17. Thygesen, K. et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *European Heart Journal* (2010) doi:10.1093/eurheartj/ehq251.
18. Thygesen, K. et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *European Heart Journal* (2012) doi:10.1093/eurheartj/ehs154.
19. Mair, J. et al. What to do when you question cardiac troponin values. *Eur. Hear. journal. Acute Cardiovasc. care* (2018) doi:10.1177/2048872617708973.
20. Vestergaard, K. R. et al. Prevalence and significance of troponin elevations in patients without acute coronary disease. *Int. J. Cardiol.* (2016) doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.166.
21. Streng, A. S., de Boer, D., van der Velden, J., van Dieijen-Visser, M. P. & Wodzig, W. K. W. H. Posttranslational modifications of cardiac troponin T: An overview. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 63, 47–56 (2013).
22. Prah Ruger, J., Jamison, D. T., Bloom, D. E. & Canning, D. Chapter 15: Health and the Economy, 3rd Ed. (2011).
23. Hall, M. A. Risk adjustment under the Affordable Care Act: a guide for federal and state regulators. *Issue Brief (Commonw. Fund)* (2011).
24. Conwell, L. J. & Cohen, J. W. Characteristics of Persons with High Medical Expenditures in the U.S. Civilian Noninstitutionalized Population, 2002. *Stat. Br. #73 6* (2005).
25. Neumann, F. J. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes, The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 41, 407–477 (2020).

26. O’Gara P. T. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 127, (2013).
27. Conroy, R. M. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur. Heart J.* 24, 987–1003 (2003).
28. Antman, E. M. et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non–ST Elevation MI. *Jama* 284, 835 (2000).
29. Müller-Riemenschneider, F. Barriers to Routine Risk-Score Use for Healthy Primary Care Patients. *Arch. Intern. Med.* 170, 716–719 (2010).
30. Hochholzer, W. et al. New Definition of Myocardial Infarction: Impact on Long-term Mortality. *Am. J. Med.* 121, 399–405 (2008).
31. Heidenreich, P. A. et al. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: A meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 38, 478–485 (2001).
32. Haaf, P. et al. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. *Eur. Heart J.* (2014) doi:10.1093/eurheartj/eh218.
33. Ibanez, B. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 39, 119–177 (2018).
34. Morrow, D. A. et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin. Chem.* 53, 552–574 (2007).
35. Knockaert, D. C., Buntinx, F., Stoens, N., Bruyninckx, R. & Delooz, H. Chest pain in the emergency department: The broad spectrum of causes. *Eur. J. Emerg. Med.* 9, 25–30 (2002).
36. Grinstein, J. et al. Prognostic implications of low level cardiac troponin elevation using high-sensitivity cardiac troponin T. *Clin. Cardiol.* 38, 230–235 (2015).
37. Grandi, A. M. et al. Influence of Age and Sex on Left Ventricular Anatomy and Function in Normals. *Cardiology* 81, 8–13 (1992).

38. Salton, C. J. et al. Gender differences and normal left ventricular anatomy in an adult population free of hypertension: A cardiovascular magnetic resonance study of the Framingham Heart Study Offspring cohort. *J. Am. Coll. Cardiol.* 39, 1055–1060 (2002).
39. de Simone, G. et al. Gender differences in left ventricular anatomy, blood viscosity and volume regulatory hormones in normal adults. *Am. J. Cardiol.* 68, 1704–1708 (1991).
40. Kimenai, D. M. et al. Sex-specific versus overall clinical decision limits for Cardiac Troponin i and T for the diagnosis of acute myocardial infarction: A systematic review. *Clin. Chem.* 64, 1034–1043 (2018).
41. Welsh, P. et al. Comparison between high-sensitivity cardiac troponin T and cardiac troponin I in a large general population cohort. *Clin. Chem.* 64, 1607–1616 (2018).
42. US Food and Drug Administration. 510(k) Substantial Equivalence Determination Decision Summary Assay Only Template A. 510, 6 (2017).
43. Weber, M. et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am. Heart J.* 162, 81–88 (2011).
44. Chatterjee, S. et al. Use of high-sensitivity troponin assays predicts mortality in patients with normal conventional troponin assays on admission - Insights from a meta-analysis. *Clin. Cardiol.* 36, 649–653 (2013).
45. Hochholzer, W. et al. Incremental value of high-sensitivity cardiac troponin T for risk prediction in patients with suspected acute myocardial infarction. *Clin. Chem.* 57, 1318–1326 (2011).
46. Lindahl, B., Venge, P. & James, S. The new high-sensitivity cardiac troponin T assay improves risk assessment in acute coronary syndromes. *Am. Heart J.* 160, 224–229 (2010).
47. Schreiber, D. H., Agbo, C. & Wu, A. H. B. Short-term (90 min) diagnostic performance for acute non-ST segment elevation myocardial infarction and 30-day prognostic evaluation of a novel third-generation high sensitivity troponin I assay. *Clin. Biochem.* 45, 1295–1301 (2012).
48. Gimenez, M. R. et al. Impact of the US food and drug administration–approved sex-specific cutoff values for high-sensitivity cardiac troponin T to diagnose myocardial infarction. *Circulation* 137, 1867–1869 (2018).

49. Peacock, W. F. et al. Efficacy of high-sensitivity troponin T in identifying very-low-risk patients with possible acute coronary syndrome. *JAMA Cardiol.* 3, 104–112 (2018).
50. Ekelund, U., Nilsson, H. J., Frigyesi, A. & Torffvit, O. Patients with suspected acute coronary syndrome in a university hospital emergency department: An observational study. *BMC Emerg. Med.* 2, 1–7 (2002).
51. Koth, U. N. & Koth, M. B. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *Medicina (B. Aires).* 45, 140–146 (2009).
52. Giannitsis, E. et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin. Chem.* 56, 254–261 (2010).
53. Saenger, A. K. et al. Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. *Clin. Chim. Acta* 412, 748–754 (2011).
54. Apple, F. S., Ler, R. & Murakami, M. A. M. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin. Chem.* (2012) doi:10.1373/clinchem.2012.192716.
55. Gore, M. O. et al. Age- and Sex-Dependent Upper Reference Limits for the High-Sensitivity Cardiac Troponin T Assay. *J. Am. Coll. Cardiol.* 63, 1441–1448 (2014).
56. Sandoval, Y. & Apple, F. S. The global need to define normality: The 99th percentile value of cardiac troponin. *Clin. Chem.* 60, 455–462 (2014).
57. Wu, A. H. B. et al. Creation of a Universal Sample Bank for Determining the 99th Percentile for Cardiac Troponin Assays. *J. Appl. Lab. Med.* 1, 711–719 (2017).
58. Gunsolus, I. L. et al. Sex-specific 99th percentiles derived from the AACC Universal Sample Bank for the Roche Gen 5 cTnT assay: Comorbidities and statistical methods influence derivation of reference limits. *Clin. Biochem.* 50, 1073–1077 (2017).
59. Eggers, K. M., Jernberg, T. & Lindahl, B. Prognostic Importance of Sex-Specific Cardiac Troponin T 99th Percentiles in Suspected Acute Coronary Syndrome. *Am. J. Med.* 129, 880.e1-880.e12 (2016).
60. De Lemos, J. A. et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 304, 2503–2512 (2010).

61. Mueller-Hennesen, M. et al. Diagnostic and prognostic implications using age- and gender-specific cut-offs for high-sensitivity cardiac troponin T - Sub-analysis from the TRAPID-AMI study. *Int. J. Cardiol.* 209, 26–33 (2016).
62. Apple, F. S., Sandoval, Y., Jaffe, A. S. & Ordonez-Llanos, J. Cardiac troponin assays: Guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care. *Clin. Chem.* 63, 73–81 (2017).
63. Rocco, E., La Rosa, G., Liuzzo, G. & Biasucci, L. M. High-sensitivity cardiac troponin assays and acute coronary syndrome: A matter of sex? *J. Cardiovasc. Med.* 20, 504–509 (2019).
64. Bhatia, P. M. & Daniels, L. B. Highly sensitive cardiac troponins: The evidence behind sex-specific cutoffs. *J. Am. Heart Assoc.* 9, (2020).
65. Kimenai, D. M. et al. Direct comparison of clinical decision limits for cardiac troponin T and I. *Heart* 102, 610–616 (2016).
66. Mingels, A. et al. Reference Population and Marathon Runner Sera Assessed by Highly Sensitive Cardiac Troponin T and Commercial Cardiac Troponin T and I Assays. *Clin. Chem.* 55, 101–108 (2009).
67. Koerbin, G., Tate, J. R. & Hickman, P. E. Analytical characteristics of the Roche highly sensitive troponin T assay and its application to a cardio-healthy population. *Ann. Clin. Biochem.* 47, 524–528 (2010).
68. Collinson, P. O. et al. Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays. *Clin. Chem.* 58, 219–225 (2012).
69. Rubini Giménez, M. et al. Clinical Effect of Sex-Specific Cutoff Values of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Suspected Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol.* 1, 912–920 (2016).
70. Keller, T. & Hamm, C. W. High-sensitivity cardiac troponin assays: finally ready for prime time? *Nat. Rev. Cardiol.* 16, 135–136 (2019).
71. Storrow, A. B. & Gibler, W. B. Chest pain centers: Diagnosis of acute coronary syndromes. *Ann. Emerg. Med.* 35, 449–461 (2000).
72. Lindsell, C. J. et al. The Internet Tracking Registry of Acute Coronary Syndromes (i*trACS): A Multicenter Registry of Patients With Suspicion of Acute Coronary

- Syndromes Reported Using the Standardized Reporting Guidelines for Emergency Department Chest Pain Studies. *Ann. Emerg. Med.* 48, 666–677 (2006).
73. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC), Biomarkers References Tables, <https://ifcc.org/ifcc-education-division/emd-committees/committee-on-clinical-applications-of-cardiac-bio-markers-c-cb/biomarkers-reference-tables/>, Abgerufen am 01.03.2024

Publikationsverzeichnis

Keller, T., Liebetrau, C., Troidl, C., Wolter, J.S., Neuffer, N., Nef, H., Weber, M., Hamm, C. (2018) 'Risk Prediction in Acute Coronary Syndrome using the US vs non-US 99 th Percentile Threshold of the 5 th Generation Troponin T Assay', *The Journal of Applied Laboratory Medicine: An AACC Publication*. doi: 10.1373/jalm.2017.024703.

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Till Keller für die freundliche Überlassung des Themas und die allseitige Unterstützung. Sie standen mir zur gesamten Zeit stets mit Ratschlag, Hilfestellung und Geduld zur Verfügung!

Vielen Dank gilt allen Patienten und Herrn Weber für die Bereitstellung der Daten.

Ich möchte mich herzlich bei dem ganzen Team des Kerckhoff Herzforschungsinstitut bedanken, besonders bei Annett Kirchhoff, Monika Rieschel, Nora Staubach, Dr. med Sebastian Wolters, Dr. med. Steffen Kriechbaum und Prof. Dr. med. Christoph Liebetrau.

Mein Dank gilt zudem meiner Familie, die während meines gesamten Studiums und beruflichen Werdegangs meinen großen und kleinen Nöten immer mit großem Verständnis und Unterstützung begegnete.

Aus einer Schreibblockade und einem fehlenden Vorankommen dieser Arbeit ist das Kinderbuch „Nilpferdson & Erdmannson“ entstanden. Ich möchte mich herzlich bei allen Beteiligten bedanken, die mich stets unterstützten nicht nur die Dissertation voranzubringen aber auch das Kinderbuch zu verwirklichen.

Zu guter Letzt bedanke ich mich von ganzem Herzen bei Julia. Vielen Dank, dass wir die letzten Jahre gemeinsam beschritten haben und wir es gemeinsam geschafft haben. Auf viele weitere solcher Jahre!