

**Risikostratifizierung von Patienten mit chronischem
Koronarsyndrom mithilfe eines hochsensitiven Troponin I
Assays**

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

vorgelegt von Rimpler, Magdalena, geb. Dölp
aus Hannover

Gießen 2021

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Aus dem Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen
Kerckhoff Herzforschungsinstitut mit der Justus-Liebig-Universität Gießen gGmbH

Gutachter: Prof. Dr. med. Christoph Liebetrau

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Böning

Tag der Disputation: 17.05.2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
1 Einleitung.....	1
1.1 Anatomie der Koronararterien.....	2
1.2 Pathogenese der Koronaren Herzkrankheit.....	2
1.3 Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit.....	4
1.3.1 Invasive und nicht-invasive Diagnostik.....	5
1.4 Therapie der koronaren Herzkrankheit.....	5
1.4.1 Medikamentöse Therapie.....	5
1.4.2 Myokardiale Revaskularisation.....	6
1.5 Risikostratifizierung.....	7
1.5.1 Herausforderungen und Risikoscores.....	7
1.5.2 Kardiovaskuläre Biomarker.....	8
1.5.3 Copeptin, natriuretische Peptide und C-reaktives Protein.....	9
1.6 Kardiale Troponine.....	10
1.6.1 Einflussgrößen auf die Troponinkonzentration.....	12
1.6.2 Einsatz von Biomarkern bei der Risikostratifizierung.....	13
1.7 Entwicklung der Troponinmessung.....	14
1.8 Studienziel.....	15
2 Methoden.....	16
2.1 Studienkollektiv.....	16
2.2 Untersuchungsablauf.....	16
2.2.1 Stationäre Aufnahme.....	16
2.2.2 Verlaufsbeobachtung.....	17
2.3 Labordiagnostik.....	17
2.4 Datenschutz.....	18
2.5 Statistische Analyse.....	19
3 Ergebnisse.....	21
3.1 Klinische Daten der Studienteilnehmer.....	21
3.2 Verteilung der hs-cTnI-Konzentrationen.....	28
3.3 Prognostische Wertigkeit des hs-cTnI.....	28
3.3.1 Youden-Index-Simulation.....	29
3.3.2 Vierfeldertafel hs-cTnI.....	30

3.4	Prognostische Wertigkeit des CRP	31
3.4.1	Vierfeldertafel CRP	31
3.5	Prognostische Wertigkeit der eGFR	32
3.5.1	Vierfeldertafel eGFR	32
3.6	Risikoprofil nach ermitteltem Grenzwert	33
3.7	Univariate und multivariate Regressionsanalyse	34
4	Diskussion	36
4.1	Bedeutung des Troponins beim chronischen Koronarsyndrom	37
4.2	Unterschied hs-cTnI und hs-cTnT bei ACS- und CCS-Patienten	41
4.3	Überdenken der 99. Perzentile als Grenzwert bei ACS und CCS	43
4.4	Einflussgrößen auf kardiales Troponin: Alter, eGFR und LVEF	46
4.5	Kardiales Troponin vs. natriuretische Peptide vs. CRP	48
4.5.1	Troponin vs. natriuretische Peptide	49
4.5.2	Troponin vs. Inflammationsmarker	50
4.6	Ausblick Risikostratifizierung beim CCS	51
4.7	Studienlimitationen	54
5	Zusammenfassung	56
6	Summary	58
	Abkürzungsverzeichnis	III
	Abbildungsverzeichnis	VI
	Tabellenverzeichnis	VII
	Literaturverzeichnis	VIII
	Erklärung zur Dissertation	XVII

1 Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen gehören weltweit zu den führenden Todesursachen,¹ wobei in Europa jährlich etwa 1,7 Millionen Männer (ca. 19% aller Todesfälle) und Frauen (ca. 20% aller Todesfälle) an Folgen der koronaren Herzkrankheit (KHK) versterben.² Der Diagnostik, Therapie und Risikostratifizierung kommen daher eine große Bedeutung zu.^{3,4} Eine Schlüsselrolle in der Diagnostik haben kardiale Biomarker eingenommen, unter denen insbesondere die kardialen Troponine (cTn) zu nennen sind. Durch sie ist eine frühzeitige Detektion von akuten myokardialen Ischämien möglich geworden.⁵⁻⁸ Weiterhin zeigten sich Hinweise auf eine prognostische Wertigkeit der Troponine beim akuten Koronarsyndrom (ACS, acute coronary syndrome).^{9,10} Die 99. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation wird nach aktuellen Leitlinien als Grenzwert für cTn empfohlen, wobei der Variationskoeffizient (CV, coefficient of variation) des Troponinassays <10% liegen sollte.¹¹ Hierbei bleibt jedoch zu beachten, dass die 99. Perzentile umstritten ist, da die Referenzpopulationen in verschiedenen Studien variieren.^{12,13}

Mit der Entwicklung hochsensitiver Troponinassays ist die Detektionsrate der im Serum zirkulierenden cTn weiter gesunken.^{7,14-16} Aufgrund der verbesserten Diskriminierung sind cTn sogar in gesunden Referenzgruppen messbar und geben Aufschluss über die kardiale Langzeitmortalität.¹⁷⁻²¹ Auch bei Patienten mit chronischem Koronarsyndrom (CCS, chronic coronary syndrome) ergeben sich Hinweise darauf, dass cTn prognostische Wertigkeit besitzen.^{12,22-24}

In der neuen Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung des CCS wird ein besonderer Wert auf die Risikostratifizierung gelegt.³ Hierzu stehen die KHK-Vortestwahrscheinlichkeit, Risikoscores²⁵⁻²⁷, sowie primär nicht-invasive Diagnostiken zur Verfügung. Kardiale Biomarker sind bisher für diesen Zweck nicht ausreichend validiert. Von besonderem klinischen Interesse sind dabei jedoch aufgrund ihrer organischen Spezifität die cTn.²⁸ Aus diesem Grund ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, einen hochsensitiven cTnI Assay zur Risikostratifizierung von Patienten mit CCS zu evaluieren.

1.1 Anatomie der Koronararterien

Die linke und rechte Koronararterie (LCA, left coronary artery; RCA, right coronary artery) entspringen aus den Sinus aortae. Der linke Hauptstamm teilt sich in den Ramus interventricularis anterior (RIVA; LAD, left anterior descendens) und den Ramus circumflexus (RCX). Durch sie werden zum einen Vorder-, Seiten- und je nach Versorgungstyp Teile der Hinterwand des linken Ventrikels, zum anderen der Großteil des interventrikulären Septums versorgt. Die RCA teilt sich in den Ramus posterolateralis dexter und den Ramus interventricularis posterior und übernimmt die Versorgung des rechten Ventrikels sowie je nach Versorgungstyp den Großteil der Hinterwand des linken Ventrikels.

Je nach Ausprägung der Koronararterien lassen sich unterschiedliche Versorgungstypen abgrenzen. Der ausgeglichene Typ, wie oben beschrieben, ist mit 60-80% der häufigste. Beim Links- oder Rechtsversorgungstyp, die je mit einer Wahrscheinlichkeit von 10-20% auftreten, ist einer der beiden Gefäße dominant. Die RCA versorgt beim Rechtsversorgungstyp alle Bereiche mit Ausnahme der linksventrikulären Vorderwand und einem kleinen Teil der rechtsventrikulären Vorderwand. Beim Linksversorgungstyp hingegen werden alle Bereiche mit Ausnahme der Seitenwand des rechten Ventrikels durch die LCA abgedeckt (siehe Abb. 1).²⁹

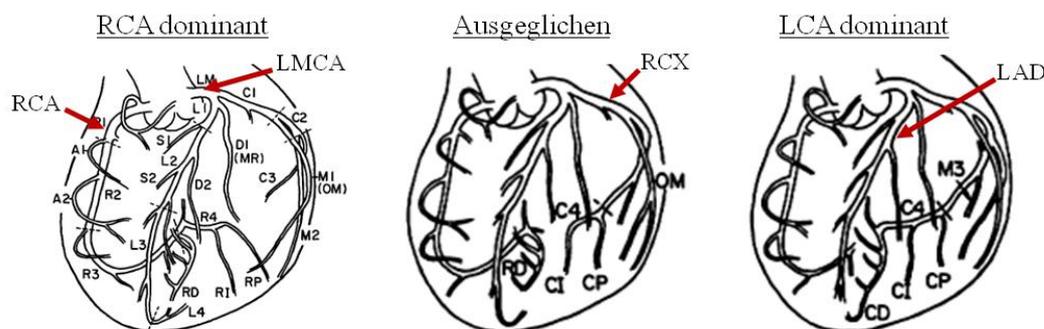


Abb. 1: Anatomie der Koronargefäße²⁹

1.2 Pathogenese der Koronaren Herzkrankheit

Die Ursache der durch Atherosklerose verursachten KHK ist ein Mischbild aus endothelialer Dysfunktion, Inflammation, Zellaktivierung und -kommunikation, sowie Remodelling.³⁰⁻³² Ursprünglich als Cholesterin-Speicherkrankheit verstanden, gilt die

Atherosklerose heute als multifaktoriell bedingte Störung. Dem arteriellen Endothel kommt in der Pathogenese eine besondere Bedeutung zu.^{33,34} Unter physiologischen Bedingungen regelt das Endothel die Vasomotorik, Koagulation und Imflammation. Der potente, vom Endothel produzierte Vasodilatator Stickstoffmonoxid (NO) verhindert die Anheftung von Leukozyten, die Plättchenaktivierung und –aggregation. Im Zuge der Exposition von Risikofaktoren wird das Endothel geschädigt. Dyslipidämie³⁵, Hypertension³⁵, erhöhte Nüchternblutglucose im Rahmen eines Diabetes Mellitus³⁶, hormonaktives adipöses Gewebe³² und oxidativer Stress³³ führen dazu, dass eine endotheliale Dysfunktion entsteht und somit das Risiko einer KHK erhöht wird.

Die symptomatische KHK ist ein durch eine lumenobstruktive Plaque hervorgerufenen reversibles Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und -angebot charakterisiert.^{3,37} Dieses Missverhältnis kann sowohl durch körperliche Belastung und Emotionen getriggert werden als auch spontan auftreten.³⁷ Das klinische Korrelat einer myokardialen Ischämie im Rahmen der KHK ist die Angina Pectoris, die nach der Canadian Cardiovascular Society klassifiziert wird (siehe Tab. 1).³ Typischerweise kommt es zu einem retrosternalen Druckgefühl, welches in die Arme, Oberbauch, Rücken und/oder Unterkiefer ausstrahlen kann.

Tab. 1: Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society³

Grad	Schwere der Angina pectoris	Beschreibung
I	Angina nur bei schwerer Anstrengung	Vorliegen von Angina bei schwerer, schneller oder anhaltender normaler Aktivität (Gehen, Treppensteigen)
II	Angina bei moderater Anstrengung	Leichte Einschränkung der alltäglichen Arbeit, wenn schnelle Durchführung erfolgt. Einschränkung nach dem Essen, in der Kälte, bei Wind, nach dem Aufstehen, bei emotionalem Stress, sowie beim Treppensteigen
III	Angina bei leichter Anstrengung	Schwierigkeiten beim Spaziergehen um ein/zwei Häuserblocks und Treppensteigen (1 Etage)
IV	Angina in Ruhe	keine Anstrengung erforderlich, um Angina auszulösen

1.3 Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit

Die Diagnostik der KHK beginnt bei der klinischen Evaluation des Patienten. Eine ausführliche Anamnese, die Abklärung des kardiovaskulären Risikoprofils und die körperliche Untersuchung bilden dabei die Basis. Weitere Informationen werden durch laborchemische Untersuchungen, ein 12-Kanal-EKG und eine Echokardiographie in Ruhe gewonnen. Das Routine-Labor soll laut Empfehlung der aktuellen Leitlinie ein kleines Blutbild, Nüchternglucose, HbA1c, Kreatinin, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), Gesamtcholesterin, High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-Cholesterin), Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-Cholesterin), Triglyceride, Thyroidea stimulierendes Hormon (TSH), T3, T4 und gegebenenfalls Brain natriuretic peptide (BNP) umfassen. Das Ruhe-EKG kann Hinweise auf eine gestörte Erregungsrückbildung als Zeichen einer myokardialen Ischämie geben und bildet die Basis für den Vergleich mit Verlaufsbefunden. Herzrhythmusstörungen als alternative Ursachen der Symptomatik, wie beispielsweise Vorhofflimmern, können ausgeschlossen werden. Eine transthorakale Echokardiographie gibt Aufschluss über die kardiale Struktur und Funktion. Wandbewegungsstörungen, Klappenstenosen und –insuffizienzen, sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) können evaluiert werden. Anhand des Risikoprofils erfolgt die Einschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK, die über das weitere Vorgehen entscheidet (siehe Abb. 2).³

Alter	Typische Angina		Atypische Angina		Nicht-anginöser Brustschmerz		Dyspnoe	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
30-39	3	5	4	3	1	1	0	3
40-49	22	10	10	6	3	2	12	3
50-59	32	13	17	6	11	3	20	9
60-69	44	16	26	11	22	6	27	14
70+	52	27	34	19	24	10	32	12

Abb. 2: Klinische Vortestwahrscheinlichkeit (in %) bei Patienten mit stabilen Brustschmerzsymptomen, adaptiert von der ESC-Leitlinie³

Die Vortestwahrscheinlichkeit wird anhand der Parameter Alter, Geschlecht und dem Vorliegen von Symptomen ermittelt. Die Leitlinie empfiehlt eine erweiterte, nicht-

invasive Diagnostik bei Patienten mit einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit (siehe Abb. 2 dunkelgrün $\geq 15\%$). Eine weiterführende Diagnostik bei Patienten mit einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit (siehe Abb. 2 hellgrau $\leq 5\%$) wird nicht empfohlen. Patienten, denen anhand obig aufgeführter Kriterien eine Vortestwahrscheinlichkeit von 5-15% zugeteilt wird, sollen lediglich nach Hinzuziehen weiterführender klinischer Kriterien, wie beispielsweise EKG-Abnormalitäten oder dem Vorliegen weiterer Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Nikotinabusus, familiäre Prädisposition, Dyslipidämie) einer weiterführenden Diagnostik zugeführt werden.³

1.3.1 Invasive und nicht-invasive Diagnostik

Die Auswahl der invasiven und nicht-invasiven Diagnostik erfolgt nach Patientencharakteristika, lokaler Verfügbarkeit und personeller Expertise in der Durchführung. Als alleiniges diagnostisches Mittel bei Patienten mit Verdacht auf eine KHK findet die invasive Koronarangiographie kaum noch Anwendung. Eine zentrale Bedeutung in den gegenwärtig gültigen Leitlinien hat die koronare Computertomographie zur weiteren Evaluation einer möglichen KHK. Grundsätzlich sind bildgebende Belastungsuntersuchungen (Stress-MRT, Stress-Echokardiographie, myokardiale Perfusionsszintigraphie) einer invasiven Diagnostik vorgeschaltet. Bei Patienten mit typischer Angina, bei denen beispielsweise aufgrund einer eingeschränkten LVEF oder weiterer Komorbiditäten keine Belastungsuntersuchung durchgeführt werden können, ist die invasive Koronarangiographie zu diagnostischen Zwecken indiziert. Darüber hinaus ist eine Umgehung der nicht-invasiven Diagnostik laut Leitlinie bei Patienten mit ausgeprägter Symptomatik, hoher Vortestwahrscheinlichkeit und hohem kardiovaskulären Risikoprofil empfohlen.³

1.4 Therapie der koronaren Herzkrankheit

1.4.1 Medikamentöse Therapie

Die Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren, Patientenschulungen und eine evidenzbasierte, optimale medikamentöse Behandlung bilden die Basis der Therapie der KHK. Bei hämodynamisch relevanten Koronarstenosen kann die Revaskularisation mittels perkutaner Koronarintervention oder koronararterieller Bypassoperation zum Einsatz kommen. Die Strategie der medikamentösen Therapie beinhaltet die akute

Symptomverbesserung und Prophylaxe neuer ischämischer Attacken. Darüber hinaus soll durch Plaque-Stabilisierung, Verhinderung der Plaqueprogression, Inflammation und Bildung arterieller Thromben unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen präventiv entgegengewirkt werden. Als Antianginosa der ersten Wahl werden kardioselektive Betablocker und Calciumkanalblocker empfohlen. Bei Intoleranz oder nicht ausreichender Wirkung können Antianginosa der zweiten Wahl wie Ivabradin, Nicorandil oder Ranolazin unter Beachtung der Patientencharakteristika in Erwägung gezogen werden. Zur akuten Symptomlinderung werden kurzwirksame, sublingual zu applizierende Nitrate empfohlen. Die Prävention von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen soll durch Gabe eines Trombozytenaggregationshemmers und eines Statins erreicht werden. Bei ausgewählten Patienten kann der Einsatz von Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmern (ACE-Hemmern) oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern zusätzlichen Nutzen bringen.³

1.4.2 Myokardiale Revaskularisation

Entscheidungsgrundlage für eine Revaskularisation ist der symptomatische und/oder prognostische Therapieansatz. Nach aktuellen Leitlinien ist die prognostische Revaskularisation bei einem ischämischen Areal, welches mehr als 10% des Myokards betrifft, indiziert. Eine symptomatisch basierte Revaskularisation sollte erst nach fortbestehender Symptomatik trotz optimaler medikamentöser Therapie erfolgen.³

Als Verfahren stehen die koronararterielle Bypassoperation und die perkutane Koronarintervention zur Verfügung. Diese sind als komplementäre, nicht kompetitive Methoden zur optimalen medikamentösen Therapie zu sehen. Die Auswahl des geeigneten Verfahrens erfolgt hinsichtlich anatomischer, klinischer, technischer und örtlicher Faktoren. Dabei sind vor allem die Anzahl der erkrankten Koronararterien, die Lokalisation der Koronarstenose und die Komplexität der Stenose von Bedeutung. Eine Entscheidungsempfehlung liefert die Leitlinie zur Myokardrevaskularisation.³⁸

Zur Identifikation der Komplexität von Stenosen dient der Syntax-Score. In diesen fließen umfassende Komponenten der koronaren Anatomie ein (Dominanz der Koronarien, betroffene Segmente, Stenoselänge, Beteiligung von Bi-/Trifurkationen, Aorto-ostiale Beteiligung, Tortuosität, Kalzifikation, thrombotische Auflagerungen, Vorliegen von diffusen Verengungen distal der Stenose). Er dient als Entscheidungshilfe für die Wahl zwischen einer operativen oder interventionellen Behandlung der KHK.^{39,40}

Generell wird empfohlen, die Wahl des Verfahrens interdisziplinär zu beraten und die Entscheidung im Heart Team zu fallen.³⁸

1.5 Risikostratifizierung

1.5.1 Herausforderungen und Risikoscores

Aufgrund der gesundheitlichen und wirtschaftlichen Folgen der KHK ist eine Evaluation des kardiovaskulären Risikos als therapeutische Grundlage wünschenswert. Eine solche Risikostratifizierung ist mit diversen Herausforderungen verknüpft. Zuerst gilt es dabei zu klären, wie ein solch erhöhtes Risiko identifiziert werden kann. Des Weiteren ist abzuwägen, inwiefern einzelne Faktoren bei der Abschätzung gewichtet werden sollen. Darüber hinaus muss eine Risikoevaluation eine eindeutige Therapieentscheidung ermöglichen und letztlich sicherstellen, dass ein Patient nicht übertherapiert wird.⁴¹

Hinsichtlich der Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen werden Risikoscores, wie beispielsweise der FRAMINGHAM-Risk-Score²⁵, der PROCAM-Score²⁶ (PROspective Cardiovascular Münster) und der ESC-Score²⁷ (European Society of Cardiology) zur Evaluation des kardiovaskulären Risikos für zukünftige unerwünschte Ereignisse und die kardiovaskuläre Mortalität empfohlen (siehe Tab. 2). Bereits anerkannte kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie beispielsweise Alter, Geschlecht, Nikotinabusus, Lipidstatus und arterielle Hypertonie werden als Kernvariablen genutzt.⁴² In der klinischen Routine finden diese Scores jedoch kaum Anwendung. Gründe hierfür sind beispielsweise der hohe zeitliche und diagnostische Aufwand, sowie das Fehlen von konkreten Handlungsempfehlungen bei ermitteltem individuellen Risiko.⁴³ Multivariable Scores zur Risikostratifizierung von Patienten unmittelbar nach einem akuten Myokardinfarkt sind in der Literatur beschrieben und klinisch etabliert.^{44,45}

Bei Patienten mit CCS kommen entsprechende Scores im klinischen Alltag nicht zur Anwendung. Als erstes, international validiertes Scoring-System zur Sekundärprävention bei stabil kardiovaskulär erkrankten Patienten (CCS, zerebrovaskuläre Erkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit) entwickelten Wilson und Kollegen den REACH-Score⁴⁶ (REduction of Atherothrombosis for Continued Health). Mithilfe von konventionellen Risikofaktoren, Informationen zu Krankheitslast und Anamnese, sowie der bestehenden Medikation entwickelten sie ein Model zur Risikoevaluation des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse und der kardiovaskulären Mortalität innerhalb

eines Zeitraums von 20 Monaten (siehe Tab. 2). Einzug in den klinischen Alltag konnte dieser Score nicht finden.

Tab. 2: Variablen der Risikoscores^{46,47}

Score	Variablen	Endpunkte	Zeitspanne der Vorhersage
FRAMINGHAM-Risk-Score	Alter, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, Antihypertensive Therapie	Angina Pectoris, kardiovaskuläres Ereignis, Tod aufgrund eines ACS	10 Jahre
PROCAM-Score	Alter, systolischer Blutdruck, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, Angina Pectoris, familiäre Disposition	ACS, Tod	10 Jahre
ESC-Score	Alter, systolischer Blutdruck, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, Angina Pectoris, familiäre Disposition	ACS, kardiovaskulärer Tod	10 Jahre
REACH-Score	Alter, Geschlecht, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, BMI, Anzahl Lokalisationen betroffener Gefäße, kardiovaskuläres Ereignis innerhalb des letzten Jahres, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Statin-Therapie, Thrombozytenaggregationshemmung, geographische Lokalisation	kardiovaskuläres Ereignis, kardiovaskulärer Tod	20 Monate

1.5.2 Kardiovaskuläre Biomarker

Biomarker gewährleisten eine frühzeitige Diagnostik und Therapieüberwachung und ermöglichen darüber hinaus auch die Risikostratifizierung von Patienten.⁴⁸ Der ideale kardiale Biomarker sollte über ausreichende Sensitivität und Spezifität verfügen, einfach zu analysieren sein und das Outcome des Patienten verbessern (siehe Tab. 3).⁴⁹ Gerade

in der kardiovaskulären Medizin haben sich Biomarker als Diagnose und Therapiegrundlage bewährt. Besondere Bedeutung kommt dabei den cTn, Copeptin, natriuretischen Peptiden und dem C-reaktiven Protein (CRP) zu.

Tab. 3: Der ideale Biomarker⁴⁹

Sensitivität	hohe Konzentration nach myokardialen Schaden -schnelle Freisetzung sichert frühe Diagnose -lange HWZ im Blut sichert späte Diagnose
Spezifität	ausschließlich im Myokard vorhanden nicht im Blut Gesunder zu messen
Analaytische Charakteristika	Messung ist rentabel -einfach durchführbar -ausreichende Präzision und Richtigkeit
Klinische Charakteristika	Potential der Therapiebeeinflussung Potential der Verbesserung des Outcomes

1.5.3 Copeptin, natriuretische Peptide und C-reaktives Protein

Das Peptid Copeptin ist das C-terminale Fragment von Provasopressin, welches nach dessen Abspaltung als Vasopressin in die Zirkulation gelangt. Da Copeptin gegenüber Vasopressin im Blut stabiler bleibt und in äquimolarer Menge freigesetzt wird, gilt es als Marker des Vasopressin-Systems.⁵⁰ In der LAMP Studie wird die Rolle des Vasopressin-Systems nach einem akuten Myokardinfarkt und Copeptin als dessen prognostischer Marker evaluiert.⁵¹ Es konnte gezeigt werden, dass Copeptin als Marker für die Langzeitmortalität und die Entwicklung einer Herzinsuffizienz nach einem Myokardinfarkt dienen kann. Als Ursache für das schlechtere Outcome von Patienten mit erhöhtem Copeptin-Spiegel gelten die Auswirkungen des aktiven Hormons Vasopressin, wie beispielsweise eine erhöhte Nachlast infolge peripherer Vasokonstriktion.⁵¹

Natriuretische Peptide (BNP; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) sind als Marker der Herzinsuffizienz seit den 1980er Jahren fest in den klinischen Alltag integriert.⁴⁹ Infolge erhöhter Wandspannung werden sie von den ventrikulären Myozyten sezerniert und besitzen sowohl diagnostische als auch prognostische Wertigkeit.^{28,52,53} Sowohl bei einem gesunden Kollektiv als auch bei Patienten mit Myokardinfarkt sind erhöhte NT-proBNP-Konzentrationen mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet.^{20,51}

Das CRP ist als Inflammationsmarker Ausdruck des atherosklerotischen Prozesses. Ein erhöhter CRP-Spiegel ist nachweislich mit einem erhöhten vaskulären Risiko verknüpft.⁵⁴ Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Statine den CRP-Spiegel senken und somit die Prognose günstig beeinflussen.^{55,56}

1.6 Kardiale Troponine

CTn sind an der durch Calcium regulierten skelettalen und kardialen Muskelkontraktion essentiell beteiligt. Als Komplex aus drei Untereinheiten (Troponin C [TnC]: Bindungsstelle für Calcium, Troponin T [TnT]: Bindungsstelle für Tropomyosin, Troponin I [TnI]: inhibitorische Einheit) ist er gemeinsam mit Tropomyosin (Tm) auf dem Actinpolymer des dünnen Muskelfilaments des Sarkomers lokalisiert⁵⁷ (siehe Abb. 3).

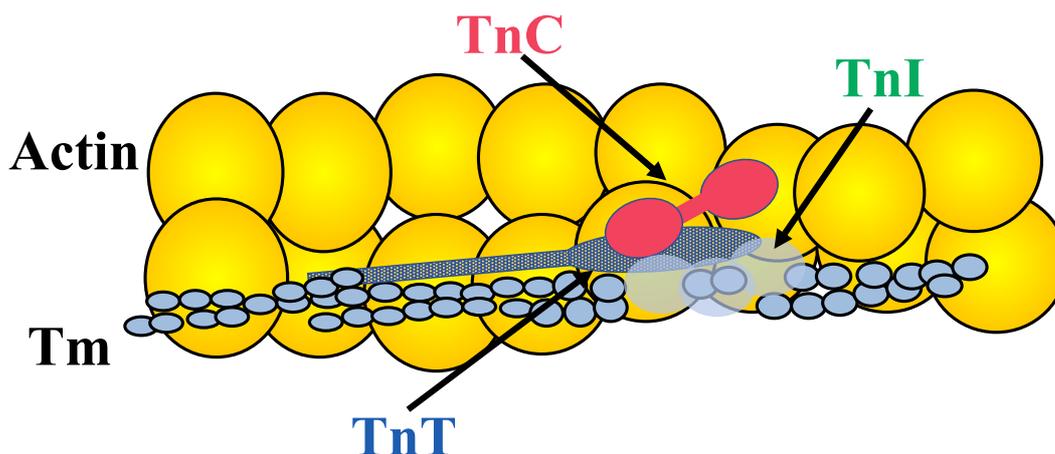


Abb. 3: Schematische Darstellung des dünnen Filaments, adaptiert nach Parmacek et al.⁵⁸

Bei Erhöhung der intrazellulären Calcium-Konzentration wird Calcium an TnC gebunden. Dies führt zu einer Positions- und Konformationsänderung von TnI und damit zur Lösung vom Actinfilament. Desweiteren wird auch TnT von Tropomyosin gelöst. Diese Mechanismen haben zur Folge, dass eine Actin-Myosin-Interaktion und damit eine Muskelkontraktion stattfinden kann.⁵⁷⁻⁵⁹ Isoformen von TnT und TnI zeigen gewebsspezifische Unterschiede. Kardiales Troponin T und I (cTnT, cTnI) weisen am N-terminalen-Ende Aminosäureketten auf, die bei Isoformen der Skelettmuskulatur nicht

nachzuweisen sind.⁵⁸ Kardiales Troponin C dagegen ist nicht gewebsspezifisch und lässt sich auch in der Skelettmuskulatur extrahieren.⁶⁰ Aufgrund der Gewebsspezifität eignen sich daher nur cTnT und cTnI zu diagnostischen Zwecken.

CTnT und cTnI sind Marker der myokardialen Zellnekrose. Bei Ischämie werden sie sowohl als intakte Proteine als auch als Zerfallsprodukte freigesetzt.⁶¹ Dabei kommt es zu einem zweizeitigen Serumanstieg. Ungebundenes zytosolisches cTn, welches ca. 6% der myokardialen Gesamtmenge ausmacht, wird bei Verlust der Zellintegrität unverzüglich freigesetzt. Bei Fortbestehen der Ischämie wird, zeitlich versetzt, durch lysosomale Degradation der Myofibrillen strukturgebundenen cTn freigesetzt und führt zu einem exponentiell zunehmenden Anstieg der Serumkonzentration.⁶² Im Vergleich zu anderen kardiovaskulären Markern ist ihre myokardiale Spezifität ein Alleinstellungsmerkmal.^{28,63} In den letzten 40 Jahren wurden cTn hinsichtlich diagnostischer und prognostischer Wertigkeit erforscht.⁴⁹ Seitdem haben sie eine zentrale Bedeutung bei der ACS-Diagnostik.¹¹ Mit der Einführung von hochsensitiven cTn Assays, welche bis zu 50-mal sensitiver als herkömmliche Tests sind, wurde die Möglichkeit geschaffen, bereits kleinste Troponinkonzentrationen valide zu messen. So können kurze Ischämie-Perioden, die klinisch stumm bleiben, abgebildet werden (siehe Abb. 4).⁵⁰

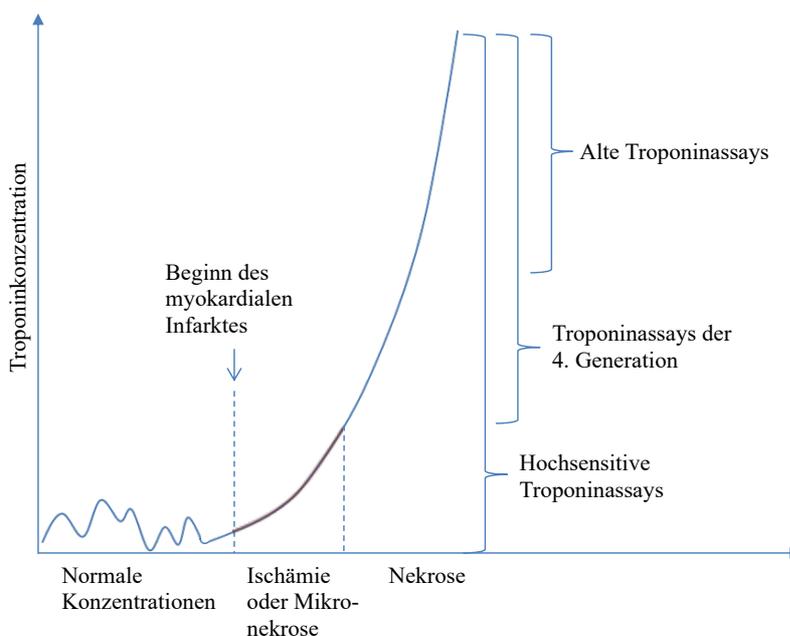


Abb. 4: Detektionsgrenzen von Troponinassays⁵⁰

Die zentrale Bedeutung der cTn in der Diagnostik des ACS ist unbestritten. In den letzten Jahren kommt der zusätzlichen prognostischen Aussagekraft immer mehr an Bedeutung zu. Sowohl bei Patienten mit ACS als auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind erhöhte cTn-Konzentrationen mit einem schlechteren Outcome assoziiert.^{9,64,65} Je höher die cTn-Konzentration, desto wahrscheinlicher wird das Auftreten eines Myokardinfarktes, einer erneuten myokardialen Revaskularisation oder eines plötzlichen Herztodes.¹⁰

Es konnte bereits gezeigt werden, dass jedoch nicht nur klinisch auffällige Patienten, sondern auch vermeintlich gesunde Probanden mit erhöhten cTn-Konzentrationen eine schlechtere Prognose haben.¹⁸⁻²⁰ Auch bei CCS-Patienten ist die prognostische Bedeutung von cTn evaluiert. Eine erweiterte Auswertung der PEACE-Studie (Prevention of Events with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition) konnte zeigen, dass cTn in steigender Konzentration mit vermehrtem kardiovaskulär bedingten Tod vergesellschaftet ist.²² Ursache von erhöhten cTn-Konzentrationen bei stabilen Patienten können u.a. eine erhöhte Apoptoserate, eine Permeabilitätsstörung infolge einer kurzen Ischämie, klinisch stumme Mikroembolisationen oder auch inflammatorische Prozesse sein.^{22,63}

Hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit zeigen cTnI und cTnT einen Unterschied. Gerade bei klinisch stabilen Patienten konnte gezeigt werden, dass cTnI als prädiktiver Marker für die Langzeitmortalität dem cTnT überlegen ist.⁸ Darüber hinaus zeigen Omland und Kollegen, dass cTnI unabhängig von konventionellen Risikomarkern wie CRP bei CCS-Patienten mit der Entwicklung eines Myokardinfarktes assoziiert ist.⁶³

1.6.1 Einflussgrößen auf die Troponinkonzentration

Mit der Entwicklung der hochsensitiven cTn Assays kam es zur Abnahme der diagnostischen Spezifität. Als traditioneller Nekrosemarker wird cTn bei myokardialer Ischämie sezerniert, jedoch kann eine erhöhte cTn-Konzentration auch Ausdruck des Lebensalters^{13,18}, einer myokardialen Belastung^{66,67} und/oder herabgesetzter renaler Elimination⁶⁸ sein.

Mit zunehmendem Alter steigt die cTn-Konzentration im Serum.¹⁸ Unter denjenigen Patienten, die mit Verdacht auf einen Myokardinfarkt in die Klinik eingeliefert werden, haben ältere Patienten unabhängig von der endgültigen Diagnose höhere cTn-

Konzentrationen als jüngere Patienten. Ältere Patienten haben auch ohne den Nachweis einer myokardialen Ischämie höhere Konzentrationen als vergleichsweise jüngere Patienten.^{69–71}

Eine weitere relevante Einflussgröße ist die Herzinsuffizienz. Patienten mit akut dekompensierter, aber auch solche mit chronischer Herzinsuffizienz weisen erhöhte cTn-Konzentrationen als Ausdruck einer myokardialen Belastung auf.^{66,67,72} Sowohl bei systolischer Herzinsuffizienz als auch bei diastolischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion können erhöhte Konzentrationen festgestellt werden. Eine systolische Dysfunktion, eine mangelnde diastolische Relaxationsfähigkeit, sowie eine erhöhte ventrikuläre Muskelmasse sind mögliche Auslöser.⁶⁶ Seit der Einführung hochsensitiver Troponinassays ist es möglich, die prognostische Bedeutung einer erhöhten cTn-Konzentration bei Patienten mit Herzinsuffizienz aufzuzeigen. Je schwerwiegender die ventrikuläre Dysfunktion, desto höher steigt die cTn-Konzentration und desto schlechter ist das Outcome.⁶⁷

Eine abnehmende Nierenfunktion geht ebenfalls mit einer erhöhten cTn-Konzentration einher. Davon ist vor allem cTnT betroffen.^{68,71} Des Weiteren zeigen hämodialysierte Patienten Veränderungen der cTn-Konzentration. Während cTnT nach Dialyse zunimmt, nimmt cTnI ab.⁷³ Dieser Mechanismus ist bisher nicht hinreichend geklärt. Prognostisch weist eine erhöhte cTn-Konzentration bei niereninsuffizienten Patienten auf eine erhöhte Komplikations- und Mortalitätsrate hin.^{68,73,74}

1.6.2 Einsatz von Biomarkern bei der Risikostratifizierung

Biomarkern, wie beispielsweise den cTn, kommt bei der bisherigen Risikostratifizierung in der primären und sekundären Prävention eine untergeordnete Rolle zu.⁷⁵ Lediglich bei der Risikostratifizierung von ACS-Patienten gehören cTn zum Goldstandard.⁴ Der Grund für die bisher eingeschränkte präventive Verwendung von Troponin ist allem voran in der bisher nicht vorhandenen Handlungsanweisung gegeben. Jedoch mehren sich die Veröffentlichungen, die den Einfluss der Intensivierung einer bestehenden Therapie auf eine Senkung der cTn-Konzentrationen zeigen.⁷⁶ Die klassischen Risikofaktoren sind nicht in der Lage, die komplette Risikoverteilung abzubilden, da sie nicht direkt den myokardialen Zellschaden widerspiegeln.⁷⁷ Einige Studien belegen bereits den Zusatznutzen von Biomarkern.^{19,77,78} Gerade der Begriff CCS verdeutlicht den chronischen Verlauf der KHK mit der Notwendigkeit für eine verbesserte

Sekundärprävention, der voran eine adäquate Risikostratifizierung steht. Bereits in der Ära vor der Etablierung hochsensitiver cTn Assays konnte gezeigt werden, dass das Hinzuziehen von cTn zusätzlich zu konventionellen Risiko-Scores zu einer Reklassifizierung des Risikos von Patienten führt.²⁰

1.7 Entwicklung der Troponinmessung

Zu den Pionieren der Implementierung der Troponinmessung im klinischen Alltag gehören Katus und Kollegen, welche sich primär mit der diagnostischen Aussagekraft von cTnT beim akuten Myokardinfarkt (AMI) beschäftigten. Bei 50 Patienten mit transmuraalem Myokardinfarkt, der durch das Auftreten von ST-Streckenhebungen im 12-Kanal-EKG und einer erhöhten Kreatinkinase-Aktivität im Serum definiert wurde, wurde cTnT seriell gemessen. Katus und Kollegen postulierten in ihrer bereits 1989 erschienenen Publikation, dass die AMI-Diagnose durch die Messung von cTnT möglich ist. cTnT weist durch seine Kardiospezifität, schnellen Anstieg nach myokardialen Zellschaden und langer Serumpersistenz eine ausgesprochen hohe Sensitivität auf. Aufgrund dieser Eigenschaften ist cTnT herkömmlich verwandten Biomarkern wie der Kreatinkinase oder der Laktatdehydrogenase bei der AMI-Diagnose überlegen.⁷⁹

Mit der Entwicklung eines fünffach sensitiveren Immunoassays 1992 wurden auch kleine myokardiale Zellschäden detektierbar. Somit entstand die Erwartungshaltung, dass cTn es möglich machen, Infarkte zu identifizieren, die keine infarkttypischen Veränderungen im 12-Kanal-EKG hervorrufen.⁸⁰

Dass cTn nicht nur diagnostische Wertigkeit, sondern darüber hinaus prognostische Wertigkeit besitzt, wurde durch Hamm et al. 1992 belegt. In ihrer Studie zeigten sie anhand eines Kollektivs aus 109 Patienten, die aufgrund von instabiler Angina Pectoris hospitalisiert wurden, dass cTnT ebenso als prognostischer Marker fungieren kann. Es konnte ein signifikanter prognostischer Unterschied bezüglich des Auftretens eines Myokardinfarktes und der Verlaufsmortalität bei troponinpositiven und troponinnegativen Patienten gezeigt werden.⁹

Bestätigt wurden diese Ergebnisse anhand einer größeren Kohorte von Ohman und Kollegen. Die Studie ergab, dass die 30-Tages-Mortalitätsrate bei Patienten mit akuter myokardialer Ischämie und erhöhter cTnT-Konzentration signifikant erhöht ist. Des Weiteren konnte cTnT als unabhängiger und im Vergleich zur CK-MB und elektrokardiographischen Veränderungen stärkster Prädiktor für Mortalität bei akuter

Ischämie bestätigt werden. Als eine der Ersten bezifferten Ohman et al. einen Grenzwert von 0,1 ng/ml sowohl für die Diagnostik als auch für die Risikostratifizierung von Patienten mit akuter myokardialer Ischämie.⁸¹

Im Jahr 2000 wurden cTn im Konsensdokument der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zusammen mit dem American College of Cardiology zur AMI-Diagnostik aufgenommen und erstmalig ein diagnostischer Grenzwert festgelegt. Dieser umfasst die 99. Perzentile einer gesunden Referenzgruppe, welche mit einer Testgenauigkeit von unter 10% gemessen werden soll.⁸²

Verschiedene Arbeitsgruppen, unter anderem Weber et al., zeigten im Verlauf, dass die hochsensitiven Testverfahren mit daraus resultierender Messung von bisher nicht detektierbaren Troponinkonzentrationen eine frühere AMI-Diagnostik ermöglichen, sowie eine verbesserte prognostische Aussagekraft bieten. In ihrer Studienkohorte von insgesamt 1023 Patienten mit einem ACS war die Testgenauigkeit eines hs-cTnT (hochsensitives kardiales Troponin T) Assays bezüglich der Diagnostik eines AMI einem Assay der 4. Generation überlegen (AUC hs-cTnT 0,949 vs. Assay der 4. Generation 0,929; $p=0,016$). Darüber hinaus zeigten sie eine Überlegenheit in Bezug auf die prognostische Aussagekraft. In einer multivariaten COX-Regression erwies sich hs-cTnT als ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität von Patienten mit akuter myokardialer Ischämie.¹⁶ In der Zwischenzeit ist die 4. Novelle der universellen AMI-Definition publiziert und die hochsensitiven Troponinassays sind fester Bestandteil der Infarktdefinition.¹¹

1.8 Studienziel

In der vorliegenden Arbeit wird ein hochsensitiver cTnI Assay hinsichtlich seines Potentials zur Risikostratifizierung bei CCS-Patienten evaluiert. Hierbei sollen folgende Fragen beantwortet werden. Ist hs-cTnI (hochsensitiv gemessenes cTnI) ein unabhängiger prognostischer Biomarker bei Patienten mit CCS? Haben bereits hs-cTnI-Konzentrationen unterhalb der 99. Perzentile eine prognostische Wertigkeit? Und ist die 99. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation als Grenzwert zur Risikostratifizierung noch zeitgemäß?

2 Methoden

2.1 Studienkollektiv

Im Zeitraum vom 13.08.2010 bis zum 03.03.2014 wurden konsekutive Patienten mit CCS (n=4270), welche sich einer elektiven Koronarangiographie/-intervention unterzogen haben, in das Bioregister der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim eingeschlossen.

Entscheidendes Kriterium zur Aufnahme in die Studie war die Einweisung zur medizinisch indizierten, elektiven Koronarangiographie/-intervention. Zudem mussten alle Patienten als Voraussetzung für die Studienteilnahme eine schriftliche Einverständniserklärung unterschreiben. Diese bezog sich sowohl auf die Erhebung klinischer Daten als auch auf die Bestimmung von kardialen Biomarkern, sowie das Einholen von Information während der Verlaufsbeobachtung. Das Vorgehen richtet sich nach den Vorgaben der Deklaration von Helsinki. Das Forschungsvorhaben ist vorab in einem unabhängigen Ethikvotum (FF 43/2010) genehmigt worden, welches der Ethikkommission der Landesärztekammer Hessens vorliegt. Der Studienausschluss erfolgte bei Patienten, die mit einem ACS in die Klinik eingeliefert wurden. Des Weiteren war eine Studienteilnahme nicht möglich, wenn der Patient entweder nicht in der Lage war, die Einverständniserklärung zu unterzeichnen, oder diese bewusst ablehnte.

2.2 Untersuchungsablauf

2.2.1 Stationäre Aufnahme

Bei der stationären Aufnahme erfolgte neben der körperlichen Untersuchung die ausführliche Erhebung der Anamnese. Nach der Dokumentation der Einweisungsdiagnose, der Aufnahmeart und der allgemeinen Basisdaten (Alter, Geschlecht, Gewicht, Körpergröße und Body-Mass-Index [BMI]) wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren erhoben. Zu diesen zählen arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Diabetes Mellitus, Adipositas, Dyslipidämie und familiäre Disposition. Weiterhin wurden kardiale Vorerkrankungen und die prästationäre Medikation dokumentiert. Die aktuelle kardiale Symptomatik wurde mithilfe der New York Heart Association (NYHA)- und Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Klassifikationen operationalisiert.

Bevor die Patienten sich der Koronarangiographie/-intervention unterzogen, wurde ein 12-Kanal-EKG geschrieben, das Routinelabor (Kleines Blutbild, Natrium, Kalium, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Kreatinin, eGFR, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, CRP und TSH) abgenommen und die LVEF mithilfe der transthorakalen Echokardiographie evaluiert.

Während der Koronarangiographie wurde bei den Patienten der Schweregrad der KHK dokumentiert. Es wurde zwischen dem Ausschluss einer KHK, sowie der 1-, 2- und 3-Gefäß-KHK differenziert. Die Indikation zur myokardialen Revaskularisation wurde nach den zu diesem Zeitpunkt gültigen Leitlinien gestellt.

2.2.2 Verlaufsbeobachtung

Als Endpunkt wurde der Tod jedweder Ursache definiert. Die Verlaufsbeobachtung erfolgte über mindestens 4 Jahre nach der Index-Hospitalisierung per Telefoninterview als Punktabfrage. Im Idealfall wurde der Patient selbst befragt, im Falle des Todes gaben verbliebene Angehörige Auskunft. Konnten weder der Patient, noch die Angehörigen erreicht werden, wurde der jeweilige Hausarzt kontaktiert. Ausstehende Informationen wurden mittels Postabfrage ermittelt. Wenn dies nicht gelang, wurde der Patient mit dem Merkmal „lost-to-follow-up“ im Register versehen.

2.3 Labordiagnostik

Im Rahmen der Routineblutentnahme wurden zusätzlich pro Patienten zwei Serum-Röhrchen (Sarstedt, 15ml) und ein EDTA-Röhrchen (Sarstedt, 7,5ml) abgenommen. Nach der Blutentnahme erfolgte die Zentrifugation der Proben bei 4°C für 10 Minuten. Die zwei Serum-Röhrchen wurden anschließend gepoolt und aliquotiert. Das EDTA-Röhrchen wurde direkt aliquotiert. Die fertig befüllten Aliquots wurden umgehend bei -80°C eingefroren.

Das cTnI wurde mithilfe des Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassays (CMIA) (hs-cTnI, ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I, Abbott Diagnostics, North Chicago, Illinois) bestimmt. Die Nachweisgrenze des Verfahrens liegt laut Hersteller bei 1,1-1,9 ng/l. Die Quantifizierungsgrenze, das heißt die kleinste Konzentration des Analyten, die mit dem festgelegten, zugelassenen Variationskoeffizienten von $\leq 10\%$

gemessen werden kann, ist mit ≤ 10 ng/l angegeben. Die Kreuzreaktivität mit skelettalem TnI beträgt $\leq 0,1\%$, die mit cTnT und TnC $\leq 1\%$.

Die 99. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation liegt bei 15,6 ng/l für Frauen und 34,2 ng/l bei Männern. Beide Konzentrationen können mit einem Variationskoeffizienten von $\leq 10\%$ bestimmt werden. Insgesamt beträgt die Ungenauigkeit bei der Messung der 99. Perzentile 4%. In der letzten Leitliniennovelle wurde sich international auf einen Ausdruck der Troponinkonzentration als ganze Zahl geeinigt. Etwaige Nachkommastellen werden entsprechend auf- bzw. abgerundet.

Tab. 4: 99. Perzentile der Referenzpopulation

Referenzpopulation				
Kollektiv	n	Alter (Jahre)	99. Perzentile (ng/l)	90% KI (ng/l)
Frauen	764	21-75	16	(14;18)
Männer	766	21-73	34	(29;39)
Gesamt	1531	21-75	26	(23;30)

Tab. 5: Präzision

Kollektiv	99. Perzentile (ng/l)	Präzision (% CV)
Frauen	16	5,3
Männer	34	3,5
Gesamt	26	4

2.4 Datenschutz

Voraussetzung zur Gewinnung, Verarbeitung, Speicherung und Weitergabe von Biomaterialien und personenbezogenen Daten ist die Einwilligungserklärung des Patienten in schriftlicher Form. Eine solche Einwilligung liegt dem Kerckhoff Forschungsinstitut für jeden einzelnen Studienteilnehmer im Original vor.

Biomaterialien und Daten werden nach standardisierten Qualitäts- und Sicherheitsbedingungen pseudonymisiert. Die Kontrolle dieser Bedingungen erfolgt

durch einen hessischen Datenschutzbeauftragten. Durch das Verschlüsseln der Patientendaten und Biomaterialien wird sichergestellt, dass eine direkte Zuordnung von Daten zu einer bestimmten Person durch Dritte verhindert wird. Erst nach der Pseudonymisierung werden die Daten und Biomaterialien verarbeitet und gespeichert.

Die den Patienten unmittelbar identifizierenden Daten, die während des Krankenhausaufenthalts erhoben wurden, werden separat von den zu Studienzwecken gewonnenen Daten auf getrennten Servern gespeichert.

Der Patient hat jederzeit das Recht, ohne Angabe von Gründen die Einwilligung zur Verwendung und Speicherung der gewonnenen Biomaterialien und Daten zu widerrufen.

2.5 Statistische Analyse

Alle kategorischen Variablen wurden als Anzahl (n) und Prozentsatz der Patienten angegeben. Die kontinuierlichen Variablen wurden als Median mit Interquartilsabstand („Interquartile Range“ – IQR) ausgedrückt. Für die Darstellung der ausgewerteten Daten wurden entsprechende Tabellen und Graphiken generiert. Zunächst wurden die Werte mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung überprüft. Um die Daten zu vergleichen, wurde der unpaarige Student's T-Test für normalverteilte, mindestens intervallskalierte Werte durchgeführt. Auf alle anderen, mindestens ordinalskalierten Werte wurden der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test oder der Wilcoxon-Test angewendet. Für kategorische Variablen mit nominalem Skalenniveau wurden der Chi-Quadrat-Test und der Fisher's-Exact-Test genutzt. Alle nach Studieneinschluss erhobenen Werte und aufgetretenen Ereignisse wurden in die statistische Analyse einbezogen. Bei Verlust eines Patienten in der Verlaufsbeobachtung erfolgte die Dokumentation bis zum letzten Kontakt. Zur Abbildung der prognostischen Aussagekraft mit dem Endpunkt Verlaufsmortalität wurde eine ROC-Analyse (Receiver-operating-characteristic) durchgeführt. Mit der daraus resultierenden AUC (Area under the curve) wurde anhand des Youden-Index der Grenzwert für hs-cTnI bestimmt. Hinsichtlich der Mortalität wurde für alle Parameter eine univariate COX-Regressionsanalyse durchgeführt, um den Effekt der potentiellen Risikofaktoren zu testen. Die Odds-Ratio als Ausdruck des Risikoverhältnisses wurde durch eine multivariate COX-Regressionsanalyse kalkuliert.

Die statistische Analyse wurde mittels der Software R version 3.5.2 („Eggshell Igloo“) durchgeführt. Für alle verwendeten Tests wurde ein zweiseitiger p-Wert von $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen und ein 95 %-Konfidenzintervall (KI) festgelegt.

3 Ergebnisse

Im Zeitraum von August 2010 bis März 2014 wurden 4270 Patienten mit Verdacht auf eine KHK oder dem Verdacht auf einen Progress der KHK zur elektiven Koronarangiographie angemeldet und damit zum Einschluss in die vorliegende Studie vorgesehen. Bei Indexvisite konnte bei insgesamt 526 Patienten kein hs-cTnI gemessen werden. Zwei Patienten wurden aufgrund eines unvollständigen Follow-Ups ausgeschlossen. Insgesamt ergab sich folglich eine Studienteilnehmerzahl von 3742 Patienten.

3.1 Klinische Daten der Studienteilnehmer

Die klinischen Daten lassen sich aus der Tabelle 6 entnehmen. Der Altersmedian der gesamten Kohorte (3742 Patienten) lag bei 69 Jahren (IQR 59,7-75,3), der Anteil männlicher Patienten betrug 67,8%.

Tab. 6: Baseline Charakteristika

Variable			Datenverfügbarkeit
Alter (Jahre)	Median (IQR)	69 (59,8-75,3)	3742/3742
Frauen (%)	n	1205 (32,2)	3742/3742
BMI (kg/m ²)	Median (IQR)	28,4 (25,6-31,7)	3737/3742
CCS bekannt (%)	n	1819 (48,6)	3742/3742
ESC-Score	Median (IQR)	4,91 (2,3-9,1)	3217/3742
REACH-Score	Median (IQR)	12 (9-14)	3477/3742
Tod während Follow-Up (%)	n	516 (13,8)	3742/3742
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Diabetes mellitus (%)	n	984 (26,3)	3742/3742
Arterielle Hypertonie (%)	n	3172 (84,8)	3742/3742
Dyslipidämie (%)	n	2771 (74,4)	3742/3742
Laboranalyse			
eGFR (ml/min/1,73m ²)	Median (IQR)	83,7 (67,8-94,8)	3740/3742
CRP (mg/dl)	Median (IQR)	0,2 (0,1-0,4)	3665/3742
hs-cTnI (ng/l)	Median (IQR)	4 (2-9)	3742/3742
hs-cTnI >99. Perzentile (%)	n	283 (7,6)	3742/3742
Echokardiographie			
LVEF (%)	Median (IQR)	55 (50-55)	3493/3742

Die Erhebung der Risikofaktoren ergab folgendes Profil: eine arterielle Hypertonie lag bei 3172 (84,7%), eine Dyslipidämie bei 2771 (74,4%) und ein Diabetes mellitus bei 984 (26,3%) der Patienten vor. Der BMI lag im Median bei 28,4 kg/m² (IQR 25,6-31,7). Bei 1819 Patienten (48,6%) war ein CCS vorbekannt. Im 24-monatigen Beobachtungszeitraum nach Indexhospitalisation starben insgesamt 516 Patienten (13,8%). Die Nierenfunktion, ausgedrückt als mediane eGFR, lag bei 83,7 ml/min/1,73m² (IQR 67,8-94,8). Die Bestimmung des CRP ergab eine mediane Konzentration von 0,2 mg/dl (IQR 0,1-0,4). Die mediane hs-cTnI-Konzentration lag bei 4 ng/l (IQR 2-9). Insgesamt wiesen 283 Patienten (7,6%) eine hs-cTnI Konzentration oberhalb der 99. Perzentile auf. Die mediane LVEF wurde mit 55% (IQR 50-55) dokumentiert.

Circa 1/4 der Patienten war älter als 75 Jahre (n=985; 26,3%). Unter ihnen waren 344 (34,9%) Frauen, 278 (28,2%) hatten einen Diabetes mellitus, 881 (89,4%) wiesen eine Arterielle Hypertonie, 710 (72,4%) eine Dyslipidämie und 520 (52,8%) ein vorbekanntes CCS auf. Der mediane BMI war 27,9 kg/m² (IQR 25,4-30,8). Die mediane hs-cTnI-Konzentration konnte mit 7 ng/l (4-14) dokumentiert werden und 110 (11,2%) der Patienten hatten eine hs-cTnI-Konzentration oberhalb der 99. Perzentile. Die LVEF war im Median 55% (IQR 51,8-55%). Im Beobachtungszeitraum sind 234 (23,8%) Patienten über 75 Jahren gestorben.

Tab. 7: Baseline Charakteristika nach Alter

Variable		Alter ≥ 75 Jahre	Alter < 75 Jahre	p-Wert	Datenverfügbarkeit
		n=985	n=2757		
Alter (Jahre)	Median (IQR)	78,7 (76,5-81,7)	64,1 (57,1-70,7)	<0,001	3742/3742
Frauen (%)	n	344 (34,9)	861 (31,2)	0,035	3742/3742
BMI (kg/m ²)	Median (IQR)	27,9 (25,3-30,8)	28,6 (25,7-32,1)	<0,001	3737/3742
CCS bekannt (%)	n	520 (52,8)	1299 (47,1)	0,002	3742/3742
ESC-Score	Median (IQR)	11,51 (8,1-16,2)	3,53 (1,6-6,2)	<0,001	3217/3742
REACH-Score	Median (IQR)	14 (12-17)	11 (9-13)	<0,001	3477/3742
Tod während Follow-Up (%)	n	234 (23,8)	282 (10,2)	<0,001	3742/3742
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Diabetes mellitus (%)	n	278 (28,2)	706 (25,6)	0,119	3742/3742
Arterielle Hypertonie (%)	n	881 (89,4)	2291 (83,1)	<0,001	3742/3742
Dyslipidämie (%)	n	710 (72,5)	2061 (75,1)	0,108	3742/3742
Laboranalyse					
eGFR (ml/min/1,73m ²)	Median (IQR)	70,1 (53,6-82,7)	88,7 (73,8-97,9)	<0,001	3740/3742
CRP (mg/dl)	Median (IQR)	0,2 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-0,4)	0,033	3665/3742
hs-cTnI (ng/l)	Median (IQR)	7 (4-14)	3 (2-7)	<0,001	3742/3742
hs-cTnI >99. Perzentile (%)	n	110 (11,2)	173 (6,3)	<0,001	3742/3742
Echokardiographie					
LVEF (%)	Median (IQR)	55 (50-55)	55 (51,8-55)	0,117	3493/3742

Die Mehrzahl der Patienten (n=2757; 73,7%) war jünger als 75 Jahre alt. Unter ihnen waren 861 Frauen (31,2%), 706 (25,6%) hatten einen Diabetes mellitus, 2291 (83,1%) wiesen eine arterielle Hypertonie und 2061 (75,1%) eine Dyslipidämie auf. Bei 1299 (47,1%) Patienten war ein CCS vorbekannt. Der mediane BMI wurde mit 28,6 kg/m² (IQR 25,7-32,1) berechnet. Die mediane hs-cTnI-Konzentration lag bei 3 ng/l (IQR 2-7) und 173 (6,3%) der Patienten wiesen eine hs-cTnI-Konzentration oberhalb der 99. Perzentile auf. Die mediane LVEF wurde mit 55% (IQR 52-57) dokumentiert. Im Beobachtungszeitraum verstarben 282 (10,2 %) Patienten ≤ 75 Jahren. Beim Vergleich der Patienten älter und jünger als 75 Jahren zeigen sich signifikante Unterschiede beim Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie (89,4% vs. 83,1%; p<0,001), höhere Punktwerte beim ESC- und beim REACH-Score, sowie eine schlechtere Nierenfunktion anhand erniedrigter eGFR-Werte (70,1 ml/min/1,73m² vs. 88,7 ml/min/1,73m²; p<0,001) bei den älteren Patienten. Darüber hinaus wurden in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre höhere mediane hs-cTnI-Konzentrationen (7 ng/l vs. 3 ng/l; p<0,001) gemessen. In diesem Zusammenhang hatten auch mehr ältere Patienten hs-cTnI-Konzentrationen oberhalb der 99. Perzentile (11,2% vs. 6,3%; p<0,001). Weiterhin verstarben in der Gruppe der über 75-jährigen Patienten mehr Patienten als in der Gruppe der unter 75-Jährigen innerhalb des Beobachtungszeitraums (23,8% vs. 10,2%; p<0,001) (siehe Tab. 7).

Tab. 8: Baseline Charakteristika nach LVEF

Variable		LVEF ≥ 55%	LVEF < 55%	p-Wert	Datenverfügbarkeit
		n=2570	n=923		
Alter (Jahre)	Median (IQR)	69 (59,5-75,3)	70,2 (61-76,1)	0,012	3742/3742
Frauen (%)	n	931 (36,2)	197 (21,3)	<0,001	3742/3742
BMI (kg/m ²)	Median (IQR)	28,3 (25,7-31,6)	28,6 (25,4-32)	0,599	3737/3742
CCS bekannt (%)	n	1112 (43,3)	603 (65,3)	<0,001	3742/3742
ESC-Score	Median (IQR)	5 (2,2-9,5)	4,8 (2,4-8,6)	0,356	3217/3742
REACH-Score	Median (IQR)	11 (9-13)	16 (14-18)	<0,001	3477/3742
Tod während Follow-Up (%)	n	279 (10,9)	215 (23,3)	<0,001	3742/3742
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Diabetes mellitus (%)	n	615 (23,9)	309 (33,5)	<0,001	3742/3742
Arterielle Hypertonie (%)	n	2169 (84,4)	796 (86,2)	0,199	3742/3742
Dyslipidämie (%)	n	1901 (74,3)	689 (75,2)	0,694	3742/3742
Laboranalyse					
eGFR (ml/min/1,73m ²)	Median (IQR)	84,9 (70,1-95,4)	78,2 (58,9-91)	<0,001	3740/3742
CRP (mg/dl)	Median (IQR)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,5)	<0,001	3665/3742
hs-cTnI (ng/l)	Median (IQR)	3 (2-7)	8 (4-17)	<0,001	3742/3742
hs-cTnI >99. Perzentile (%)	n	131 (5,1)	143 (15,5)	<0,001	3742/3742
Echokardiographie					
LVEF (%)	Median (IQR)	55 (55-55)	45 (35-50)	<0,001	3493/3742

Etwa 1/4 der Patienten wies eine LVEF < 55% auf (n=923; 26,4%). Unter ihnen waren 197 (21,3%) Frauen, 309 (33,5%) hatten einen Diabetes mellitus, 796 (86,2%) wiesen eine arterielle Hypertonie, 689 (75,2%) eine Dyslipidämie und 603 (65,3%) ein vorbekanntes CCS auf. Der mediane BMI war 28,6 kg/m² (IQR 25,4-32). Die mediane hs-cTnI-Konzentration lag bei 8 ng/l (IQR 4-17) und 143 (15,5%) der Patienten wiesen eine hs-cTnI-Konzentration oberhalb der 99. Perzentile auf. Das Alter lag im Median bei 70,2 Jahren (IQR 61-76,1). Innerhalb des Beobachtungszeitraums starben 215 (23,3%) Patienten mit einer LVEF < 55%.

Der Großteil der Patienten (n=2570; 73,6%) wies eine LVEF ≥ 55% auf. Unter Ihnen waren 931 (36,2%) Frauen, 615 (23,9%) hatten einen Diabetes mellitus, 2168 (84,4%) wiesen eine arterielle Hypertonie und 1901 (74,3%) eine Dyslipidämie auf. Ein CCS war bei 1112 (43,3%) Patienten vorbekannt. Der mediane BMI wurde mit 28,3 kg/m² (IQR 25,7-31,6) berechnet. Die mediane hs-cTnI-Konzentration lag bei 3 ng/l (IQR 2-7) und 131 (5,1%) Patienten wiesen hs-cTnI-Konzentrationen oberhalb der 99. Perzentile auf. Das Alter lag im Median bei 69 Jahren (IQR 59,5-75,3). Innerhalb des Beobachtungszeitraums verstarben 279 (10,9%) Patienten mit einer LVEF ≥ 55%. Vergleicht man die Patienten mit einer LVEF < 55% mit denen mit einer LVEF ≥ 55%, lassen sich signifikante Unterschiede bezüglich des Alters (70,2 Jahre vs. 69 Jahre; p<0,012), des Frauenanteils (21,3% vs. 36,2%; p<0,001), der Nierenfunktion (eGFR 78,2 ml/min/1,73m² vs. 84,9 ml/min/1,73m²; p<0,001), sowie dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus (33,5% vs. 23,9%; p<0,001) und dem Punktwert des REACH-Scores (16 vs. 11; p<0,001) feststellen. Hinzu kommt, dass bei Patienten mit einer LVEF < 55% höhere mediane hs-cTnI-Konzentrationen (8 ng/l vs. 3 ng/l; p<0,001) gemessen werden konnten. Ebenso konnte bei Patienten mit schlechterer LVEF ein höherer Anteil an hs-cTnI-Konzentrationen oberhalb der 99. Perzentile (15,5% vs. 5,1%; p<0,001) dokumentiert werden. Darüber hinaus verstarben gemessen an der Gesamtzahl der jeweiligen Patienten anteilig mehr Patienten mit einer schlechteren LVEF innerhalb des Beobachtungszeitraums (23,3% vs. 10,9%; p<0,001) (siehe Tab. 8).

Bei circa 1/6 der Patienten konnte eine eGFR < 60 ml/min/1,73m² (n=630; 16,8%) gemessen werden. Unter ihnen waren 234 (37,1%) Frauen, 250 (39,7%) hatten einen Diabetes mellitus, 577 (91,6%) wiesen eine Arterielle Hypertonie, 466 (74,1%) eine Dyslipidämie und 368 (58,4%) ein vorbekanntes CCS auf. Der mediane BMI war 28,7 kg/m² (IQR 25,7-33). Die mediane hs-cTnI-Konzentration konnte mit 8 ng/l (4-17)

dokumentiert werden und 95 (15,1%) der Patienten hatten eine hs-cTnI-Konzentration oberhalb der 99. Perzentile. Die LVEF war im Median 55% (IQR 45-55%) und das Alter betrug im Median 75,6 Jahre (IQR 71-80,1). Im Beobachtungszeitraum sind 176 (27,9%) Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73m² gestorben. Die Mehrzahl der Patienten (n=3110; 83,2%) wies eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² auf. Unter ihnen waren 971 Frauen (31,2%), 732 (23,5%) hatten einen Diabetes mellitus, 2594 (83,4%) wiesen eine arterielle Hypertonie und 2304 (74,5%) eine Dyslipidämie auf. Bei 1450 (46,6%) Patienten war ein CCS vorbekannt. Der mediane BMI wurde mit 28,4 kg/m² (IQR 25,6-31,6) berechnet und das Alter betrug im Median 66,8 Jahre (IQR 58,3-73,9). Die mediane hs-cTnI-Konzentration lag bei 4 ng/l (IQR 2-7) und 187 (6%) der Patienten wiesen eine hs-cTnI-Konzentration oberhalb der 99. Perzentile auf. Die mediane LVEF wurde mit 55% (IQR 50-55) dokumentiert. Im Beobachtungszeitraum verstarben 339 (10,9 %) der Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m². Beim Vergleich der Patienten mit einer eGFR oberhalb und unterhalb von 60 ml/min/1,73m² lassen sich signifikante Unterschiede erkennen.

Tab. 9: Baseline Charakteristika nach eGFR

Variable		eGFR ≥ 60	eGFR < 60	p-Wert	Datenverfügbarkeit
		ml/min/1,73m ²	ml/min/1,73m ²		
		n=3110	n=630		
Alter (Jahre)	Median (IQR)	66,8 (58,5-73,9)	75,6 (71-80,1)	<0,001	3742/3742
Frauen (%)	n	971 (31,2)	234 (37,1)	0,004	3742/3742
BMI (kg/m ²)	Median (IQR)	28,4 (25,6-31,6)	28,7 (25,7-32,6)	0,025	3737/3742
CCS bekannt (%)	n	1450 (46,6)	368 (58,4)	<0,001	3742/3742
ESC-Score	Median (IQR)	4,5 (2-8,4)	7,7 (4,5-12,7)	<0,001	3217/3742
REACH-Score	Median (IQR)	11 (9-14)	14 (12-17)	<0,001	3477/3742
Tod während Follow-Up (%)	n	339 (10,9)	176 (27,9)	<0,001	3742/3742
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Diabetes mellitus (%)	n	732 (23,5)	250 (39,7)	<0,001	3742/3742
Arterielle Hypertonie (%)	n	2594 (83,4)	577 (91,6)	<0,001	3742/3742
Dyslipidämie (%)	n	2304 (74,5)	466 (74,1)	0,96	3742/3742
Laboranalyse					
eGFR (ml/min/1,73m ²)	Median (IQR)	87,6 (77,1-96,8)	48,8 (39,3-55,1)	<0,001	3740/3742
CRP (mg/dl)	Median (IQR)	0,2 (0,1-0,4)	0,3 (0,1-0,7)	<0,001	3665/3742
hs-cTnI (ng/l)	Median (IQR)	4 (2-7)	8 (4-17)	<0,001	3742/3742
hs-cTnI >99. Perzentile (%)	n	187 (6)	95 (15,1)	<0,001	3742/3742
Echokardiographie					
LVEF (%)	Median (IQR)	55 (50-55)	55 (45-55)	<0,001	3493/3742

Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73m² waren älter (75,6 Jahre vs. 66,8 Jahre; p<0,001), wiesen häufiger einen Diabetes mellitus (39,7% vs. 23,5%; p<0,001), eine arterielle Hypertonie (91,6% vs. 83,4%; p<0,001), einen höheren BMI (28,7 vs. 28,4,

$p < 0,025$), sowie höhere Punktwerte beim ESC-Score (7,7 vs. 4,5; $p < 0,001$) und REACH-Score (14 vs. 11; $p < 0,001$) auf. Darüber hinaus zeigten sie höhere mediane hs-cTnI-Konzentrationen (8 ng/l vs. 4ng/l; $p < 0,001$) und einen höheren Anteil an Patienten mit hs-cTnI-Konzentrationen oberhalb der 99. Perzentile (15,1% vs. 6%; $p < 0,001$). Weiterhin verstarben in der Gruppe der Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73m² mehr Patienten als in der Gruppe der Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² innerhalb des Beobachtungszeitraums (27,9% vs. 10,9%; $p < 0,001$) (siehe Tab. 9).

Betrachtet man die Variable der 99. Perzentile, so lässt sich feststellen, dass bei circa 1/10 der Patienten eine hs-cTnI-Konzentration oberhalb der 99. Perzentile gemessen werden konnte. Die mediane hs-cTnI-Konzentration lag bei 49 ng/l (IQR 34-98). Unter ihnen waren 75 (26,5%) Frauen, 98 (34,6%) hatten einen Diabetes mellitus, 251 (88,7%) wiesen eine arterielle Hypertonie, 202 (71,9%) eine Dyslipidämie und 170 (60,1%) ein vorbekanntes CCS auf. Der mediane BMI war 28,7 kg/m² (IQR 25,7-32,3). Das Alter lag im Median bei 73,1 Jahren (IQR 63,5-78,3), die mediane LVEF lag bei 50% (IQR 35-55). Innerhalb des Beobachtungszeitraums starben 88 (31,1%) Patienten mit einer hs-cTnI-Konzentration oberhalb der 99. Perzentile von 26 ng/l. Der Großteil der Patienten ($n=3459$; 92,4%) wies eine hs-cTnI-Konzentration unterhalb der 99. Perzentile auf. Die mediane hs-cTnI-Konzentration lag bei 4 ng/l (IQR 2-7). Von diesen waren 1130 (32,7%) Frauen, 886 (25,6%) hatten einen Diabetes mellitus, 2921 (84,5%) wiesen eine arterielle Hypertonie und 2569 (74,6%) eine Dyslipidämie auf. Ein CCS war bei 1649 (47,7%) Patienten vorbekannt. Der mediane BMI wurde mit 28,4 kg/m² (IQR 25,6-31,7) berechnet. Das Alter lag im Median bei 68,6 Jahren (IQR 59,5-75,1), die LVEF im Median bei 55% (IQR 55-55). Innerhalb des Beobachtungszeitraums verstarben 428 (12,4%) Patienten mit einer hs-cTnI-Konzentration unterhalb der 99. Perzentile.

Im direkten Vergleich der Patienten mit hs-cTnI-Konzentrationen oberhalb und unterhalb der 99. Perzentile können signifikante Unterschiede bezüglich des Alters (73,1 Jahre vs. 68,6 Jahre; $p < 0,001$) und dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus (34,6% vs. 25,6%; $p = 0,001$) festgestellt werden. Patienten mit einer hs-cTnI-Konzentration oberhalb der 99. Perzentile erreichten zudem einen höheren Punktwert sowohl im ESC- (6,3 vs. 4,8; $p < 0,001$) als auch im REACH-Score (14 vs. 12; $p < 0,001$) und wiesen eine schlechtere Nierenfunktion (eGFR 71,5 ml/min/1,73m² vs. 84,5 ml/min/1,73m²; $p < 0,001$), sowie eine schlechtere LVEF (50% vs. 55%; $p < 0,001$) auf. Darüber hinaus verstarben diese Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums häufiger (31,1% vs. 12,4%; $p < 0,001$) (siehe Tab. 10).

Tab. 10: Baseline Charakteristika nach der 99. Perzentile

Variable		hs-cTnI \geq 99. Perzentile	hs-cTnI < 99. Perzentile	p-Wert	Datenverfügbarkeit
		n=283	n=3459		
Alter (Jahre)	Median (IQR)	73,1 (63,5-78,3)	68,6 (59,5-75,1)	<0,001	3742/3742
Frauen (%)	n	75 (26,5)	1130 (32,7)	0,034	3742/3742
BMI (kg/m ²)	Median (IQR)	28,7 (25,7-32,3)	28,4 (25,6-31,7)	0,466	3737/3742
CCS bekannt (%)	n	170 (60,1)	1649 (47,7)	<0,001	3742/3742
ESC-Score	Median (IQR)	6,3 (3,2-11)	4,8 (2,2-9)	<0,001	3217/3742
REACH-Score	Median (IQR)	14 (12-17)	12 (9-14)	<0,001	3477/3742
Tod während Follow-Up (%)	n	88 (31,1)	428 (12,4)	<0,001	3742/3742
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Diabetes mellitus (%)	n	98 (34,6)	886 (25,6)	0,001	3742/3742
Arterielle Hypertonie (%)	n	251 (88,7)	2921 (84,5)	0,058	3742/3742
Dyslipidämie (%)	n	202 (71,9)	2569 (74,6)	0,29	3742/3742
Laboranalyse					
eGFR (ml/min/1,73m ²)	Median (IQR)	71,5 (51,3-87,3)	84,5 (69,1-95,2)	<0,001	3740/3742
CRP (mg/dl)	Median (IQR)	0,3 (0,2-0,8)	0,2 (0,1-0,4)	<0,001	3665/3742
hs-cTnI (ng/l)	Median (IQR)	49 (34-98)	4 (2-7)	<0,001	3742/3742
Echokardiographie					
LVEF (%)	Median (IQR)	50 (35-55)	55 (55-55)	<0,001	3493/3742

3.2 Verteilung der hs-cTnI-Konzentrationen

Die Abbildung 5 zeigt ein Histogramm, welches die Verteilung der hs-cTnI-Konzentration innerhalb der Kohorte wiedergibt.

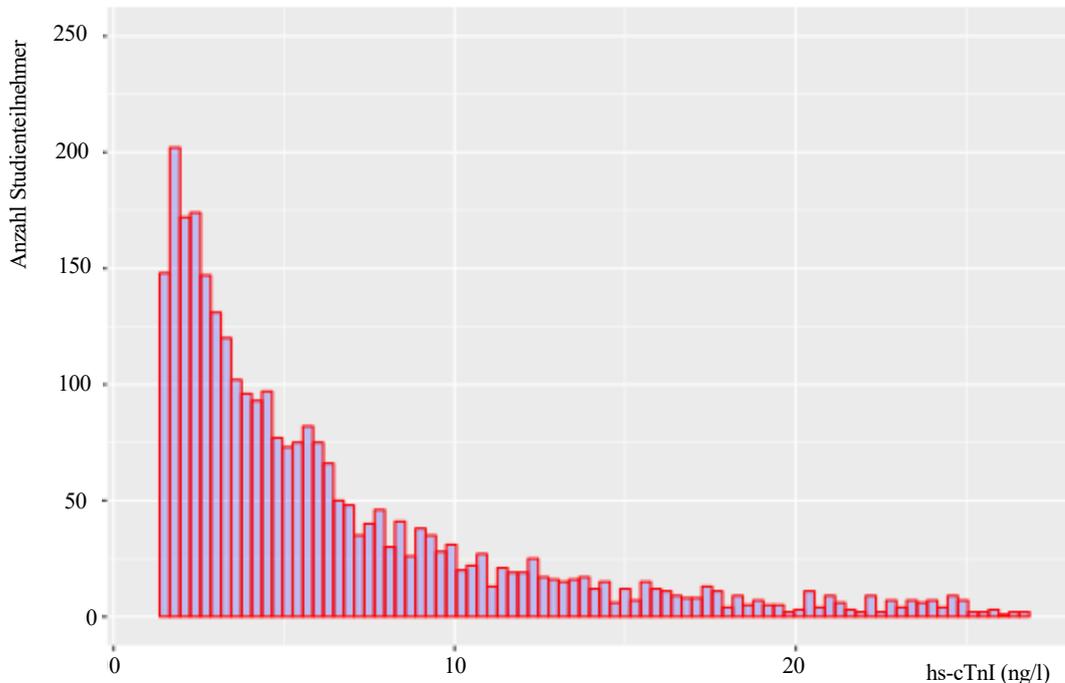


Abb. 5: Verteilung der hs-cTnI-Konzentration

Auf der X-Achse ist die Konzentration von hs-cTnI in ng/l, auf der Y-Achse die Anzahl an Studienteilnehmern aufgetragen. Es liegt eine rechtsschiefe Verteilung mit einer medianen hs-cTnI-Konzentration von 4 ng/l mit einem interquartilen Abstand von 2 ng/l bis 9 ng/l vor. Eine Konzentration an hs-cTnI unterhalb der 99. Perzentile konnte bei 3459 Studienteilnehmern (92,4%) gemessen werden. Dementsprechend konnte bei lediglich 283 Studienteilnehmern (7,6%) eine Konzentration oberhalb der 99. Perzentile gemessen werden.

3.3 Prognostische Wertigkeit des hs-cTnI

In der Abbildung 6 sind die Falsch-Positive-Rate (1-Spezifität) und die Sensitivität einzelner hs-cTnI-Konzentrationen in einer ROC-Kurve gegeneinander aufgetragen.

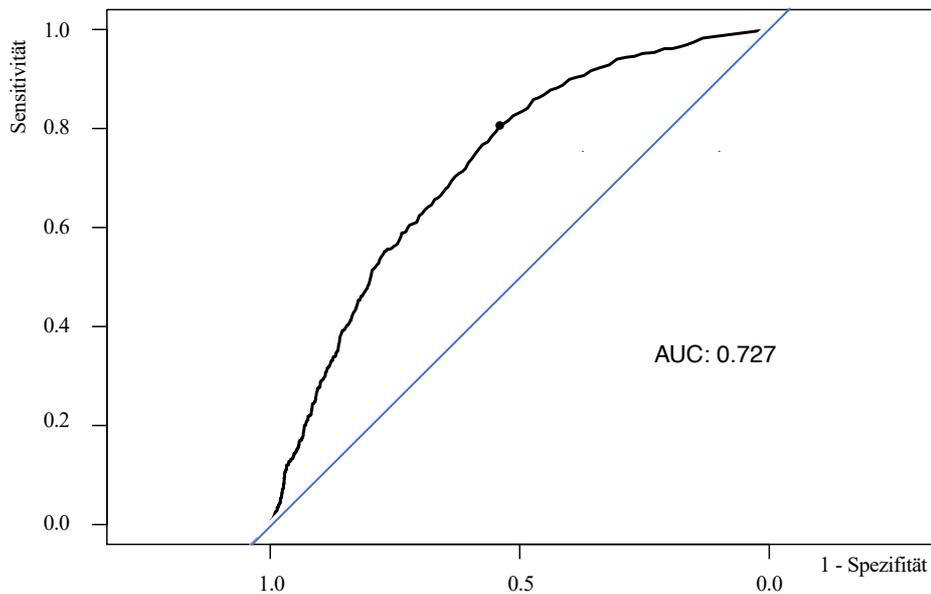


Abb. 6: Receiver-operating-characteristic Kurve hs-cTnI

Die schwarze Kurve gibt die Verschiebung hinsichtlich der Sensitivität und Falsch-Positiven-Rate bei unterschiedlich gewählten Konzentrationen an hs-cTnI wider. Somit lässt sich anhand der Graphik die Konzentration von hs-cTnI, die mit größtmöglicher Wahrscheinlichkeit zwischen dem Outcome Versterben und Überleben trennt, berechnen.

3.3.1 Youden-Index-Simulation

Die Abbildung 7 zeigt die Bestimmung des Youden-Index auf Grundlage der vorangegangenen ROC-Kurve. Die X-Achse gibt die Konzentration an hs-cTnI wider, auf der Y-Achse ist der Youden Index (Sensitivität + 1-Spezifität) abgebildet. Die hs-cTnI-Konzentration, welche das günstigste Profil zwischen Sensitivität (80,6%) und Falsch-positiver Rate aufweist, wurde mit 4 ng/l ermittelt. Die Wahrscheinlichkeit, dass innerhalb des Beobachtungszeitraumes eine treffende Diskriminierung zwischen Versterben und Überleben getroffen wurde, lag bei 73% (maximal angenommene AUC 0,73).

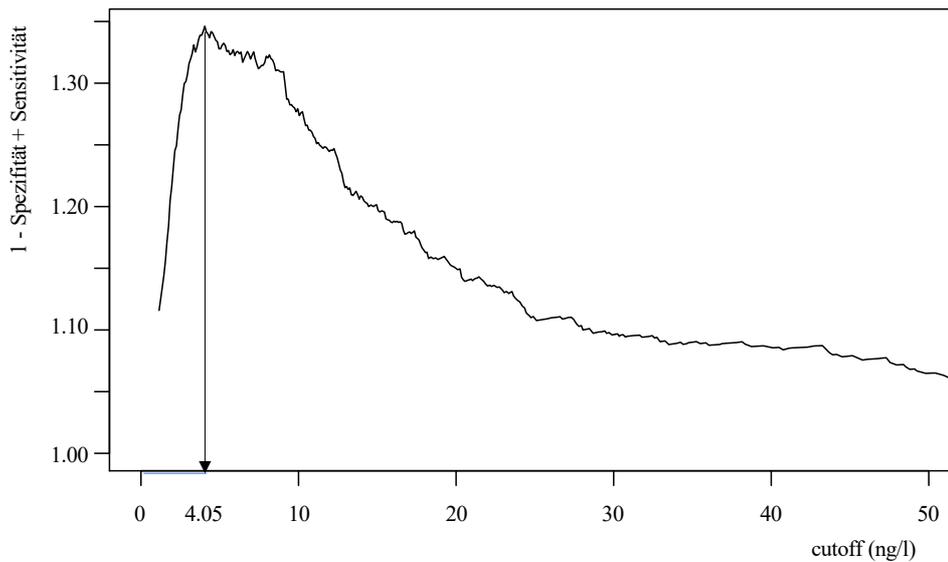


Abb. 7: Youden-Index hs-cTnI

3.3.2 Vierfeldertafel hs-cTnI

Insgesamt verstarben 98 (5,4%) Patienten mit einer hs-cTnI-Konzentration unterhalb des mittels Youden-Index ermittelten Grenzwerts von 4 ng/l (1814 Studienteilnehmer, 48,5% der Gesamtkohorte). Im Vergleich hierzu war die Mortalität innerhalb des Beobachtungszeitraums bei Patienten mit einem Schwellenwert oberhalb von 4 ng/l (1928 Studienteilnehmer, 51,5% der Gesamtkohorte) deutlich höher (n=418, 21,7%; $p < 0,001$).

Tab. 11: Vierfeldertafel hs-cTnI

	Lebend	Gestorben
< 4 ng/l	1716	98
≥ 4 ng/l	1510	418

Der positive prädiktive Wert (PPV) wurde mit 22%, der negative prädiktive Wert (NPV) mit 95% ermittelt.

3.4 Prognostische Wertigkeit des CRP

In der Abbildung 8 sind die Falsch-Positive-Rate (1-Spezifität) und die Sensitivität einzelner CRP-Konzentrationen in einer ROC-Kurve gegeneinander aufgetragen.

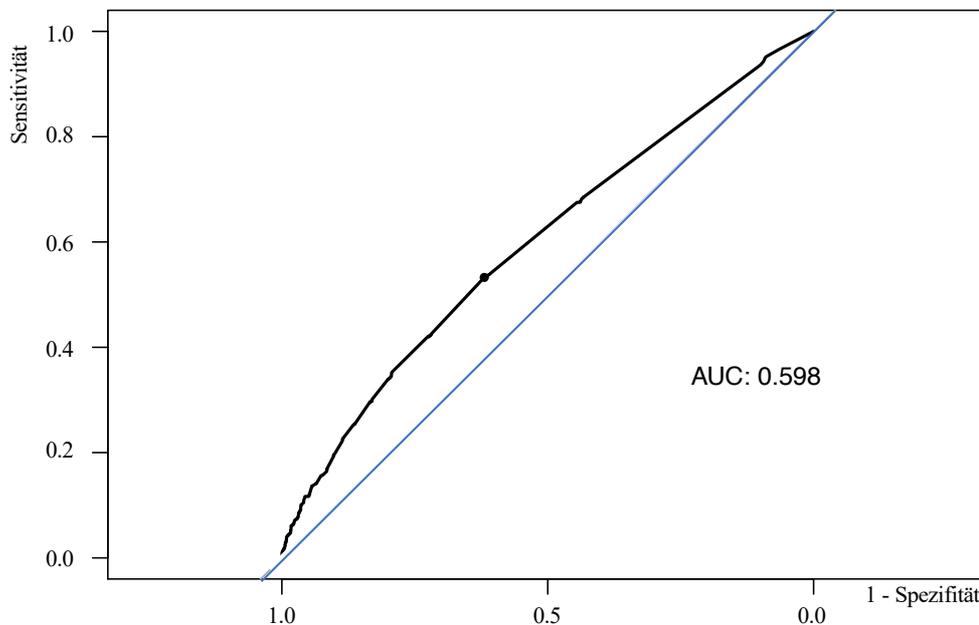


Abb. 8: Receiver-operating-characteristic Kurve CRP

Die AUC nahm bei einem Youden-Index von 0,3 mg/dl den maximalen Wert von 0,6 an. Die Wahrscheinlichkeit der treffenden Diskriminierung mithilfe des Parameters CRP lag demnach bei 60%.

3.4.1 Vierfeldertafel CRP

Innerhalb der Studienkohorte sind unter den Patienten, die eine CRP-Konzentration unterhalb des ermittelten Youden-Index von 0,3 mg/dl aufwiesen (2238 Studienteilnehmer), 239 Studienteilnehmer innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben (10,7%). Unterhalb derer Studienteilnehmer, deren CRP-Konzentration oberhalb des ermittelten Youden-Index lag (1504 Studienteilnehmer) verstarben 277 innerhalb des Beobachtungszeitraumes (18,4%) ($p < 0,001$).

Der PPV wurde mit 18%, der NPV mit 89% ermittelt.

Tab. 12: Vierfeldertafel CRP

	Lebend	Gestorben
< 0,3 mg/dl	1999	239
≥ 0,3 mg/dl	1227	277

3.5 Prognostische Wertigkeit der eGFR

In der Abbildung 9 sind die Falsch Positive Rate (1-Spezifität) und die Sensitivität einzelner eGFR-Raten in einer ROC-Kurve gegeneinander aufgetragen.

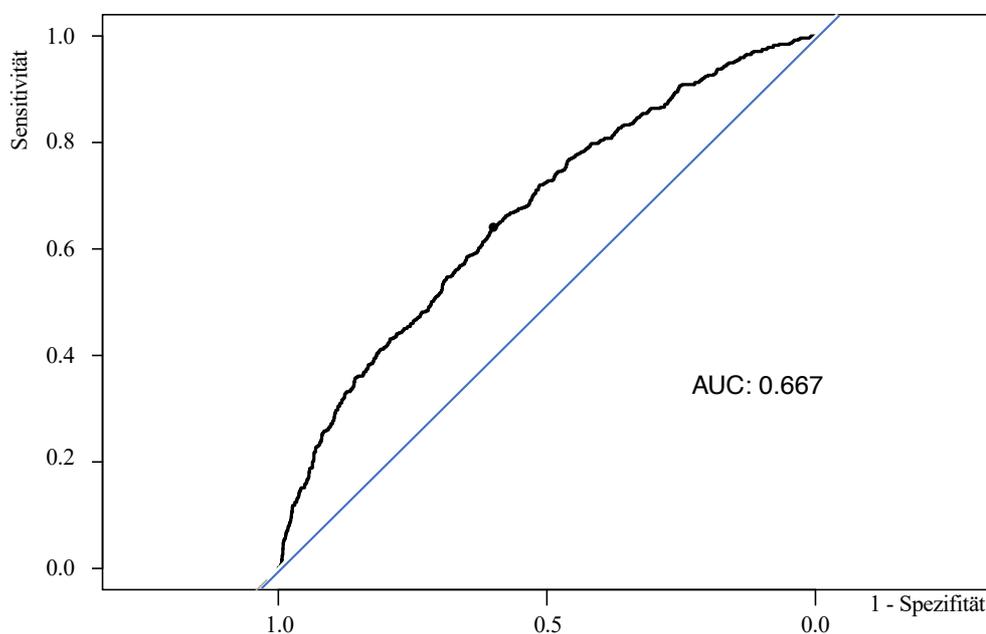


Abb. 9: Receiver-operating-characteristic Kurve eGFR

Die AUC nahm bei einem Youden-Index von $80,4\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ den maximalen Wert von 0,67 an. Daraus lässt sich ableiten, dass die Wahrscheinlichkeit einer treffenden Diskriminierung bei 67% lag.

3.5.1 Vierfeldertafel eGFR

Innerhalb der Studienkohorte sind unter den Patienten, die eine eGFR oberhalb des ermittelten Youden-Index von $80,4\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ aufwiesen (2120 Studienteilnehmer), 185 Studienteilnehmer innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben (8,7%).

Unterhalb derer Studienteilnehmer, deren errechnete GFR unterhalb des ermittelten Youden-Index lag (1622 Studienteilnehmer), verstarben 331 innerhalb des Beobachtungszeitraumes (20,4%) ($p < 0,001$). Der PPV wurde mit 20%, der NPV mit 91% ermittelt.

Tab. 13: Vierfeldertafel eGFR

	Lebend	Gestorben
< 80,4 ml/min/1,73m ²	1291	331
≥ 80,4 ml/min/1,73m ²	1935	185

3.6 Risikoprofil nach ermitteltem Grenzwert

In der Tabelle 14 sind Patienten mit einer hs-cTnI-Konzentrationen oberhalb von 4 ng/l (n=1928; 51,5%) den Patienten mit Konzentrationen unterhalb des berechneten Grenzwertes von 4 ng/l (n=1814; 48,5%) gegenübergestellt.

Tab. 14: Baseline Charakteristika nach ermitteltem Grenzwert

Variable		hs-cTnI ≥ 4 ng/l	hs-cTnI < 4 ng/l	p-Wert	Datenverfügbarkeit
		n=1928	n=1814		
Alter (Jahre)	Median (IQR)	72,3 (64,3-77,2)	64,1 (56,5-72,1)	<0,001	3742/3742
Frauen (%)	n (%)	510 (26,5)	695 (38,3)	<0,001	3742/3742
BMI (kg/m ²)	Median (IQR)	28,7 (25,7-32,1)	28,1 (25,5-31,5)	0,007	3737/3742
CCS bekannt (%)	n	1076 (55,8)	743 (41)	<0,001	3742/3742
ESC-Score	Median (IQR)	6,6 (3,6-11,5)	3,5 (1,5-6,8)	<0,001	3217/3742
REACH-Score	Median (IQR)	13 (11-16)	10 (8-12)	<0,001	3477/3742
Tod während Follow-Up (%)	n	418 (21,7)	98 (5,4)	<0,001	3742/3742
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Diabetes mellitus (%)	n	595 (30,9)	389 (21,4)	<0,001	3742/3742
Arterielle Hypertonie (%)	n	1688 (87,6)	1484 (81,8)	<0,001	3742/3742
Dyslipidämie (%)	n	1416 (73,8)	1355 (75)	0,391	3742/3742
Laboranalyse					
eGFR (ml/min/1,73m ²)	Median (IQR)	77,2 (59,3-89,5)	89,8 (77,1-98,7)	<0,001	3740/3742
CRP (mg/dl)	Median (IQR)	0,2 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-0,3)	<0,001	3665/3742
hs-cTnI (ng/l)	Median (IQR)	9 (6-16)	2 (1-3)	<0,001	3742/3742
Echokardiographie					
LVEF (%)	Median (IQR)	55 (55-55)	55 (45-55)	<0,001	3493/3742

Patienten mit höheren hs-cTnI-Konzentrationen waren signifikant älter (72,3 Jahre vs. 64,1 Jahre; $p < 0,001$), häufiger männlichen Geschlechts (73,5% vs. 61,7%; $p < 0,001$), hatten einen höheren BMI (28,7 kg/m² vs. 28,1 kg/m²; $p = 0,007$), hatten häufiger ein CCS

in der Anamnese (55,8% vs. 41%; $p < 0,001$), und wiesen häufiger eine arterielle Hypertonie (87,6% vs. 81,8%; $p < 0,001$) und einen Diabetes mellitus (30,9% vs. 21,4%; $p < 0,001$) als Begleiterkrankung auf. Patienten mit einer hs-cTnI-Konzentration > 4 ng/l hatten überdies eine schlechtere Nierenfunktion (eGFR 77,2 ml/min/1,73 m² vs. 89,8 ml/min/1,73 m²; $p < 0,001$). Innerhalb des Beobachtungszeitraums sind Patienten mit einer hs-cTnI-Konzentration oberhalb des durch uns ermittelten Grenzwerts häufiger verstorben (21,7% vs. 5,4%; $p < 0,001$).

3.7 Univariate und multivariate Regressionsanalyse

In der Tabelle 15 sind die in der univariaten Regressionsanalyse mit Mortalität als Outcome-Variable getesteten Parameter dargestellt. Für die Variablen Alter, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, REACH-Score, ESC-Score, hs-cTnI und CRP konnte bei berechneter Odds Ratio (OR) > 1 eine Assoziation mit dem Endpunkt Mortalität angenommen werden. Für die Variablen Geschlecht, eGFR, BMI und LVEF konnte dies anhand der vorliegenden Daten nicht angenommen werden.

Tab. 15: Univariate Regressionsanalyse

Variable	OR	95% KI	95% KI	p-Wert
Alter	1,08	0,54	1,61	$< 0,005$
Geschlecht	0,78	0,53	1,03	0,019
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Arterieller Hypertonus	1,23	0,68	1,79	0,13
Diabetes mellitus	1,9	1,01	2,78	$< 0,005$
BMI	0,99	0,61	1,37	0,21
ESC-Score	1,06	0,58	1,54	$< 0,005$
REACH-Score	1,26	0,63	1,88	$< 0,005$
Laboranalyse				
eGFR	0,97	0,78	1,7	$< 0,005$
hs-cTnI (log10)	3,6	1,82	5,37	$< 0,005$
CRP	1,23	0,69	1,79	$< 0,05$
Echokardiographie				
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)	0,95	0,59	1,32	$< 0,005$

Die OR für den Konzentrationsanstieg einer logarithmierten Einheit an hs-cTnI betrug 3,6 (95%-KI: 1,8; 5,4; $p < 0,005$). Ebenso signifikante Assoziationen konnten für die Variablen Alter (OR 1,08; 95%-KI: 0,5; 1,6; $p < 0,005$), Diabetes mellitus (OR 1,9; 95%-KI 1; 2,8; $p < 0,005$), REACH-Score (OR 1,26; 95%-KI: 0,6; 1,9; $p < 0,005$), ESC-Score

(OR 1,06; 95%-KI: 0,6; 1,5; $p < 0,005$), sowie CRP (OR 1,23; 95%-KI: 0,7; 1,8; $p < 0,05$) berechnet werden.

In der multivariaten Analyse zeigte sich das hs-cTnI als einziger unabhängiger Risikoparameter signifikant. Die adjustierte OR konnte mit 2,26 (95% KI 1,73; 2,78; $p < 0,001$) berechnet werden.

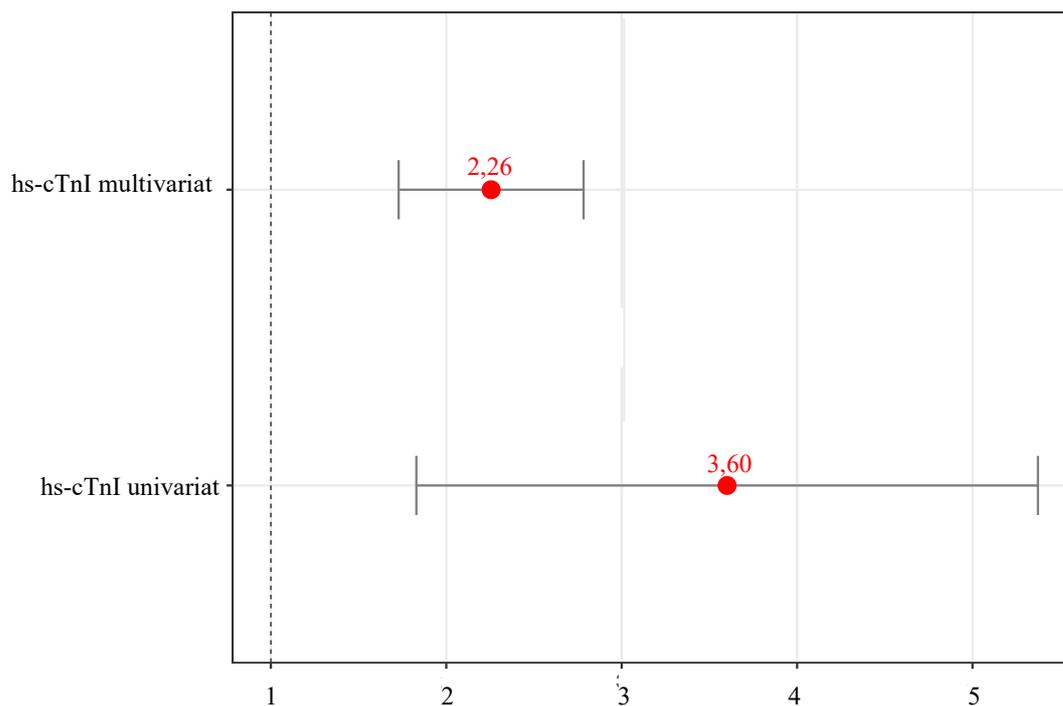


Abb. 10: Odds-Ratio hs-cTnI

4 Diskussion

Die cTn I bzw. T spielen im klinischen Alltag eine zentrale Rolle in der Unterscheidung zwischen Patienten mit Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI) und instabiler Angina pectoris und bieten somit nicht nur diagnostische sondern auch prognostische Informationen bei ACS-Patienten.^{5,6,83} Die Einführung in den klinischen Alltag und ihre Implementierung in die Leitlinien hat damit nicht nur die Risikostratifizierung sondern auch die Behandlung von Patienten mit ACS wesentlich beeinflusst.⁴

Die gegenwärtigen Leitlinien empfehlen die Nutzung der 99. Perzentile der Troponinkonzentration einer gesunden Referenzpopulation als Grenzwert. Wobei die vorgeschriebene Messungsgenauigkeit am festgelegten Grenzwert weniger als 10% ($CV < 10\%$) betragen sollte.¹¹ Studien konnten zeigen, dass die hs-cTn Assays kardiale Troponinkonzentrationen im Serum von gesunden Probanden mit der erforderlichen Genauigkeit detektieren können.⁸⁴

Die verbesserte Sensitivität der Troponinassays geht mit einer Verschlechterung der Spezifität einher, sodass mehr Troponinkonzentrationen oberhalb der 99. Perzentile gemessen werden, ohne dass ein AMI vorliegt. Eine Vielzahl kardialer und nicht-kardialer Erkrankungen kann die Ursache einer Troponinerhöhung sein.⁸⁵ Diese vermeintlich falschpositiven Ergebnisse stellen oftmals eine Interpretationsherausforderung in der klinischen Praxis dar. Wenngleich bekannt ist, dass eine erhöhte Troponinkonzentration oberhalb der 99. Perzentile auch ohne Vorliegen eines AMI eine prognostische Wertigkeit besitzt. Die Interpretationsherausforderung erhöhter Troponinkonzentrationen spiegelt sich auch in der anhaltenden Diskussion über den genauen prozentualen und/oder absoluten Anstieg bzw. Abfall der Troponinwerte in der drei- bzw. sechsständigen Kontrolluntersuchung wieder, die zur Diagnosestellung eines NSTEMI gefordert wird.⁸⁶⁻⁸⁸

Neben diesen aufgeführten Herausforderungen für den klinischen Alltag ist zudem die Bestimmung des Grenzwerts von der Referenzpopulation abhängig und führt somit auch zu Unterschieden bei der initialen Risikostratifizierung.⁸⁹ Hier gibt es Hinweise für geschlechts- und altersabhängige Unterschiede sowohl in der Bestimmung der 99. Perzentile (Frauen niedriger als Männer) als auch in der ischämisch-bedingten Biomarkerfreisetzung.^{90,91}

Auch unter Berücksichtigung der Relevanz der Troponinkonzentration darf nicht vergessen werden, dass die universelle Definition des Myokardinfarkts zusätzlich zur Erhöhung der Troponinkonzentration oberhalb der 99. Perzentile eine entsprechende Symptomatik des Patienten oder einen bildgebenden Nachweis der Myokardischämie fordert, bevor die Diagnose AMI gestellt werden sollte.⁸⁵

Diese Tatsachen haben uns dazu veranlasst, die diagnostische und prognostische Aussagekraft von hs-cTnI bei CCS-Patienten und bei Patienten mit Verdacht auf eine KHK zu bestimmen. Die Zielgruppe waren konsekutive, stabile, leitliniengerecht diagnostizierte und behandelte Patienten unter optimaler medikamentöser Therapie. Gerade in diesem Kollektiv ist die Evaluation der hs-cTnI Konzentration von Interesse, da entsprechende Risikoscores zur Sekundärprävention bei CCS-Patienten im klinischen Alltag keine Rolle spielen bzw. die gegenwärtig verwandten Risikoscores zur Primärprävention nur eingeschränkt auf die Sekundärprävention extrapoliert werden können. Eine einfache Labormessung ohne die Notwendigkeit zur erweiterten Kalkulation von Risikoscores erscheint im klinischen Alltag praktikabel und ist somit zu einer Risikostratifizierung nützlich und nicht nur von akademischem Interesse.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass 1. hs-cTnI ein unabhängiger prognostischer Marker bei CCS-Patienten ist; 2. Konzentrationen unterhalb der 99. Perzentile, die laut aktueller Leitlinie als normwertig gelten, prognosebestimmend sind; 3. der optimale Grenzwert zur Risikostratifizierung von CCS-Patienten bei 4 ng/l liegt und 4. der Grenzwert vergleichbar zu bereits publizierten Grenzwerten von ACS-Patienten ist.

4.1 Bedeutung des Troponins beim chronischen Koronarsyndrom

Abgeleitet von der Bedeutung von cTn in der akuten myokardialen Ischämie wächst aufgrund der möglichen Detektion kleinster myokardialer Zellschäden und Kardiospezifität das Interesse an der Bedeutung auch im klinisch stabilen Rahmen.

Folgt man der aktuellen Leitlinie zum Management des CCS, kommt der Messung von cTn hierbei lediglich eine Rolle bei Verdacht auf klinische Instabilität zu. Dies ist dadurch begründet, dass die Unabhängigkeit der prognostischen Aussagekraft von hs-cTn laut Gremium nicht ausreicht, um eine flächendeckende Messung im ambulanten Bereich zu etablieren.³ In diesem Zusammenhang ist die aus der Troponinkonzentration abgeleitete therapeutische Konsequenz im klinischen Alltag nicht etabliert. Es mehren sich jedoch Veröffentlichungen, welche zeigen, dass beispielsweise eine stringente

Blutdruckeinstellung die Troponinkonzentration abfallen lässt und sich somit möglicherweise das Risiko der Patienten senken lässt.⁷⁶ Wenngleich die Senkung der LDL-Konzentration mittels Rosuvastatin im Rahmen der Jupiterstudie unabhängig von der ausgehenden Troponinkonzentration die Verlaufsmortalität in dieser Primärpräventionsstudie senken konnte.⁵⁶

Die prognostische Unabhängigkeit und große Bedeutung von cTn bei CCS-Patienten wird in den letzten Jahren wiederkehrend publiziert. Biener et al. zeigen mit ihren Daten die Relevanz von cTn in Bezug auf die Sekundärprävention bei ambulant geführten, kardiovaskulär stabilen Patienten mit einer 1-Jahres-Mortalitätsrate von <1%.⁹² Parallelen zu unserer Studie lassen sich im Studiendesign ziehen. Innerhalb eines Jahres (2009-2010) wurden 693 stabile, kardiovaskulär erkrankte Patienten, die in der kardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik Heidelberg vorstellig wurden, eingeschlossen. Es erfolgte kein Ausschluss bezüglich Begleiterkrankungen, Alter oder Geschlecht. Hs-cTnT wurde bei der Index-Visite gemessen. Der Beobachtungszeitraum belief sich im Median auf 796 Tage. Als Endpunkte wurden zum einen die Mortalitätsrate über den Zeitraum der Nachbeobachtung, zum anderen ein kombinierter Endpunkt aus Mortalität, AMI, Rehospitalisierung bei AMI oder akuter kardialer Dekompensation definiert. Als Grenzwert für hs-cTnT wurde nach Empfehlung die 99. Perzentile (14 ng/l) angenommen. Die Mehrheit der Patienten (n=547, 78,9%) wiesen Konzentrationen unterhalb der 99. Perzentile auf, 21,1% (n=146) Konzentrationen oberhalb der 99. Perzentile. Die Mortalitätsrate der gesamten Kohorte betrug über den Nachbeobachtungszeitraum 2%, die 1-Jahres-Mortalitätsrate 0,9%. Die Mortalitätsrate zeigte sich signifikant höher bei Patienten, die Konzentrationen von hs-cTnT >14 ng/l aufwiesen. Im Vergleich zu dem etablierten, klinisch multivariablen Framingham Score zeigte sich hs-cTnT in Bezug auf die prognostische Aussagekraft signifikant überlegen (AUC hs-cTnT 0,88 vs. AUC Framingham-Score 0,64; p=0,0005). Dieses Ergebnis blieb unabhängig vom Alter und Geschlecht, sowie eines Diabetes mellitus, einer herabgesetzten Nierenfunktion (eGFR <60 ml/min/1,73m²) oder einer eingeschränkten LVEF signifikant.⁹² Somit konnten Biener et al. erstmalig die prognostische Aussagekraft von hs-cTnT bei konsekutiven, stabilen Patienten evaluieren. Deckungsgleich mit unserer Studie bildet sie ein realitätsnahes, ambulantes Kollektiv ab.

Eine Bestätigung der prognostischen Aussagekraft von cTn-Konzentrationen unterhalb der 99. Perzentile liefern Omland und Kollegen anhand einer Subpopulation des PEACE-Trials. Im Rahmen ihrer multizentrischen Studie wurde im Zeitraum von 1996 bis 2000

bei insgesamt 3679 Patienten mit CCS und erhaltener LVEF hs-cTnT gemessen. Nach einem medianem Beobachtungszeitraum von 5,2 Jahren wurde die Korrelation zwischen dem gemessenen hs-cTnT und den Endpunkten kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt sowie Herzinsuffizienz evaluiert. Bei 97,7% der Patienten war hs-cTnT messbar (Limit of detection (LOD): 3 ng/l). Lediglich 11,1% der Patienten wiesen Konzentrationen oberhalb der 99. Perzentile (13 ng/l) auf. Die gemessenen Konzentrationen an hs-cTnT wurden in geschlechtspezifische Quartile eingeteilt: Q1 Männer: < 4 ng/l, Frauen: < 3 ng/l, Q2 Männer: 4-6 ng/l, Frauen: 3-5 ng/l, Q3 Männer: 6-10 ng/l, Frauen: 5-7 ng/l, Q4 Männer: ≥ 10 ng/l, Frauen: ≥ 7 ng/L. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen Konzentrationen von hs-cTnT unterhalb der 99. Perzentile und der Mortalitätsrate.²²

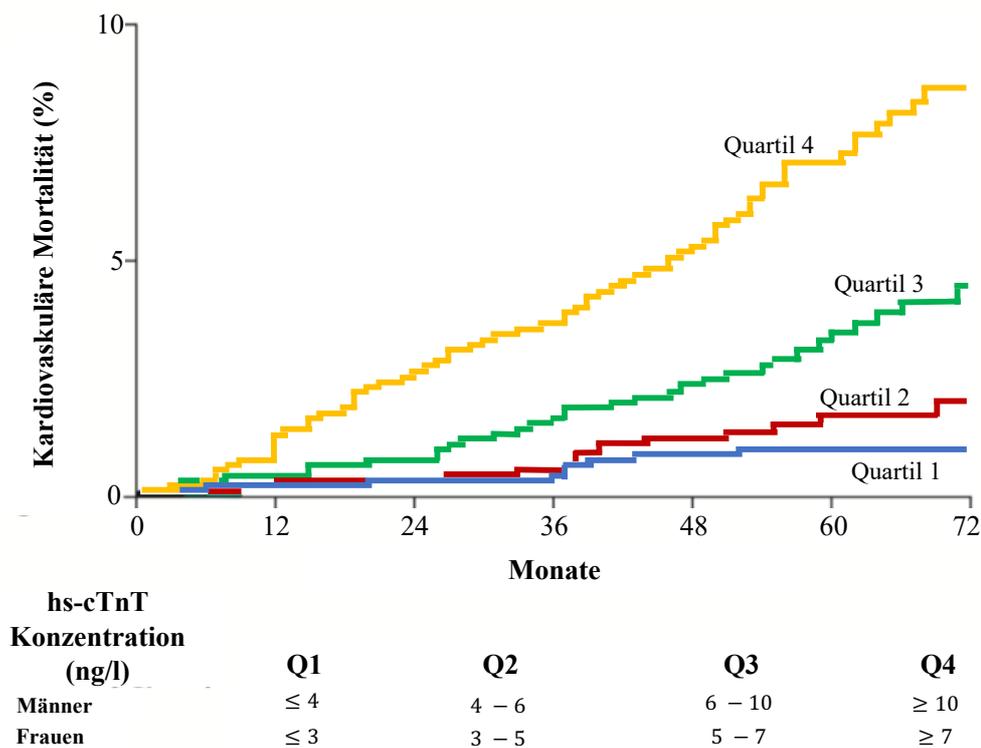


Abb. 11: Mortalitätsrate in Abhängigkeit von den Quartilen²²

Die Graphik veranschaulicht, dass relevante Unterschiede hinsichtlich der Mortalitätsrate auch bei hs-cTnT-Konzentrationen unterhalb der 99. Perzentile bestehen. Je höher die Konzentration an hs-cTnT bertug, desto höher lag die Mortalitätsrate (siehe Abb. 11).

Diese Daten unterstützen die Ergebnisse unserer Arbeit, welche den optimalen Grenzwert zur Risikostratifizierung unterhalb der testspezifischen 99. Perzentile darstellt. Schlussfolgerungen bezüglich der prognostischen Wertigkeit von cTn liefern uns auch Daten von weiteren Investigationen aus dem PEACE-Trial-Kollektiv. Anhand eines zu hier präsentierten Datenerhebung vergleichbaren Patientenkollektivs zeigen Omland und Kollegen die prognostische Relevanz von hs-cTnI bei Patienten mit CCS. Die Bestimmung des hs-cTnI erfolgte mit dem gleichen Troponinassay wie in der vorliegenden Arbeit. Die rechtsschiefe Verteilung der hs-cTnI-Konzentration in der observierten Kohorte ist vergleichbar mit dieser Arbeit. Die Einteilung erfolgte mittels geschlechtsspezifischer Quartile (Q1: Männer [1-3 ng/l], Frauen [1-3ng/l]; Q2: Männer [3-5 ng/l], Frauen [3-4 ng/l]; Q3: Männer [5-7 ng/l]; Frauen [4-6 ng/l]; Q4: Männer [7-610 ng/l], Frauen [6-577 ng/l]). Als Endpunkte wurden die kardiovaskuläre Mortalität, eine zur Hospitalisierung führende kardiale Dekompensation, sowie ein nicht tödlich verlaufender AMI festgelegt. Der Beobachtungszeitraum belief sich auf im Median 5,2 Jahre. Anhand der erhobenen Daten konnte gezeigt werden, dass 98,5% der Patienten Konzentrationen von hs-cTnI oberhalb des LOD, jedoch nur 2,9% Konzentrationen oberhalb der 99. Perzentile aufwiesen.⁶³ Dies ist ein deutlicher Unterschied zu den 7,6% der beobachteten Patienten in unserer Erhebung, welche eine Konzentration oberhalb der 99. Perzentile aufwiesen und zeigt den Unterschied zwischen randomisierten Patientenpopulationen und Registerdaten. Omland und Kollegen konnten die Assoziation zwischen steigender TnI-Konzentration und dem Auftreten eines Endpunktes zeigen. Die Ergebnisse zeigen sich adjustiert auf herkömmliche kardiale Risikofaktoren (u.a. Alter, LVEF, Nikotinkonsum, Serumcholesterin, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus) unabhängig signifikant (hs-cTnI: HR 1,34; 95%-KI: 1,2;1,5). Hierbei ist insbesondere zu erwähnen, dass sich ein signifikant schlechteres Outcome bis zur 75. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation abbilden ließ (Männer: 4 ng/l, Frauen: 3 ng/l).⁶³ Die Ergebnisse von Omland et al. unterstreichen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit insbesondere im Hinblick auf den verwendeten Grenzwert zur Risikostratifizierung stabiler Patienten, welcher mit der bisher verwendeten 99. Perzentile deutlich zu hoch zu liegen scheint. Vergleicht man das Patientenkollektiv der PEACE-Studie mit dem hier vorliegenden Kollektiv, so erkennt man bei vergleichbarer Patientenzahl (Patientenzahl: 3623 vs. 3742), dass innerhalb unseres Patientenkollektivs das mittlere Alter etwas höher lag (64 Jahre vs. 69 Jahre), mehr Frauen (18% vs. 32%) eingeschlossen

wurden und die LVEF (58% vs. 55%) vergleichbar gut war. Im Hinblick auf die Risikofaktoren arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus wies das hier vorliegende Patientenkollektiv ein ungünstigeres Risikoprofil auf. Obwohl innerhalb der beiden Kohorten gering voneinander abweichende Baseline-Charakteristika vorliegen, zeigen sich insgesamt deckungsgleiche Ergebnisse in Bezug auf die Unabhängigkeit von hs-cTnI als Risikomarker bei CCS-Patienten.

4.2 Unterschied hs-cTnI und hs-cTnT bei ACS- und CCS-Patienten

Es ist unbestritten, dass hochsensitiv gemessenes cTn im Hinblick auf die Diagnostik und Risikostratifizierung von Patienten mit ACS die Methode der ersten Wahl darstellt. Während die aktuellen Leitlinien im Zuge der Diagnostik eine serielle Messung vorsehen, wächst im Hinblick auf die Risikostratifizierung das Interesse an einer einmaligen Messung. Es bleibt jedoch zu evaluieren, welches hochsensitiv gemessene cTn zur Risikostratifizierung bei Patienten im akuten sowie chronischem Setting Verwendung finden soll. Diesbezüglich lassen sich bereits einige Daten in der Literatur finden.

Haaf et al. vergleichen in ihrer Studie drei verschiedene hochsensitive cTn Assays (hs-cTnT von Roche; hs-cTnI von Beckman-Coulter; hs-cTnI von Siemens). Hierfür wurde bei insgesamt 1117 Patienten mit akutem Thoraxschmerz bei Indexvisite, sowie 1,2,3 und 6 Stunden später hs-cTnT und hs-cTnI gemessen. Für diese Subkohorte wurde auf das APACE-Kollektiv (Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndrome Evaluation) zurückgegriffen. Es bleibt zu erwähnen, dass Patienten mit dialysepflichtiger, terminaler Niereninsuffizienz von der Studie ausgeschlossen waren. Insgesamt starben innerhalb des Beobachtungszeitraums von zwei Jahren 82 Patienten (7,3%). Haaf und Kollegen stellen anhand ihrer Daten fest, dass sich bezüglich der diagnostischen Aussagekraft keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen hs-cTn finden lassen. Im Hinblick auf die prognostische Wertigkeit zeigte sich jedoch hs-cTnT gegenüber hs-cTnI überlegen (AUC hs-cTnT [Roche]: 0,8 [95%-KI: 0,7;0,8]; AUC hs-cTnI [Beckman-Coulter]: 0,7 [95%-KI: 0,7;0,8]; AUC hs-cTnI [Siemens]: 0,7 [95%-KI: 0,6;0,8]). Darüber hinaus konnten sie zeigen, dass die prognostische Aussagekraft von hs-cTnI bei Patienten mit akutem Thoraxschmerz mit der von herkömmlichen cTn Assays zu vergleichen ist (AUC cTnT von Roche: 0,7 [95%-KI: 0,6;0,7]). Weiterhin postulieren Haaf et al., dass eine serielle Messung von hs-cTn keinen Benefit bei der prognostischen Risikostratifizierung von Patienten mit akutem Thoraxschmerz erbringt.⁹³

Hierzu konträre Daten zeigen uns Lindahl et al.. Anhand der GUSTO IV-Kohorte (Global Utilization of Strategies To open Occluded arteries) erfolgte die Messung von hs-cTnT und hs-cTnI (insgesamt 3 hochsensitive Assays: hs-cTnT [Roche], hs-cTnI [Abbott], Acc-cTnI [Beckman-Coulter]) bei insgesamt 1335 Patienten, die sich mit einem ACS präsentierten. Die Blutentnahme erfolgte 48 Stunden nach Indexvisite. Im Rahmen des Beobachtungszeitraums von einem Jahr verstarben 119 Patienten (8,9%). Anhand der vorliegenden ROC-Kurven konnten sie lediglich zu vernachlässigende Unterschiede im Hinblick auf die prognostische Wertigkeit von hs-cTnT und hs-cTnI bei Patienten mit ACS dokumentieren.⁹⁴

Bezogen auf die prognostische Aussagekraft von hs-cTnT vs. hs-cTnI bei Patienten mit CCS liefern uns Omland et al. anhand der obig bereits aufgeführten PEACE-Studie Daten. Bei insgesamt 3623 Patienten mit CCS und erhaltener LVEF konnte für den Beobachtungszeitraum von 5,2 Jahren die Überlegenheit von hs-cTnI gegenüber hs-cTnT gezeigt werden. Zwar konnten sowohl hs-cTnI als auch hs-cTnT als unabhängige Prädiktoren für die kardiovaskuläre Mortalität evaluiert werden, jedoch zeigte sich hs-cTnI im Hinblick auf den Endpunkt AMI hs-cTnT überlegen (HR hs-cTnI: 2 [95%-KI: 1;2,7; p<0,0001] vs. HR hs-cTnT: 1,4 [95%-KI: 1;2,1; p=0,51]). Erstaunlich ist weiterhin, dass anhand der Daten nur eine moderate Korrelation zwischen hs-cTnI und hs-cTnT im selbigen Patientenkollektiv vorlag. Omland et al. postulieren, dass hs-cTnT im Vergleich zu hs-cTnI stärker durch mögliche Störvariablen Alter, Geschlecht und Nierenfunktion beeinträchtigt wird.⁶³

Es lässt sich lediglich vermuten, dass die Verwendung von hs-cTnI in Bezug auf die Risikostratifizierung von Patienten mit CCS hs-cTnT überlegen ist. Diesen prognostischen Stellenwert von hs-cTnI stützen ebenso die Daten von Kavsak et al..⁹⁵

Im Hinblick auf die in der Literatur verfügbaren Daten erscheint die durch uns vorgenommene Analyse von hs-cTnI bei Patienten mit CCS valide. Unsere Ergebnisse sind mit den Daten von Haaf et al. im Hinblick auf die Aussagekraft bezüglich der Mortalität vergleichbar, wenngleich zwei unterschiedliche Settings ACS vs. CCS verglichen werden (AUC hs-cTnI [Abbott] CCS: 0,73 vs. AUC hs-cTnT [Roche] ACS: 0,78).⁹³ Zur Veranschaulichung der obig diskutierten Daten dient die Tabelle 16.

Tab. 16: Vergleich hs-cTnI vs. hs-cTnT: Risikostratifizierung ACS und CCS ⁸

Variable	APACE (n=1117)	GUSTO IV (n=1335)	PEACE (n=3623)	Erhobene Daten (n=3742)
Kohorte	ACS	ACS	CCS	CCS
Zeitpunkt der Blutentnahme	Indexvisite; 1,2,3,6h	48h nach Indexvisite	Bei Indexvisite	Bei Indexvisite
hs-cTnT > LOD	883 (79,1%)	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht erhoben
hs-cTnT > 99. Perzentile	401 (35,9%)	1015 (76%)	395 (10,9%)	nicht erhoben
hs-cTnI (Abbott) > LOD	nicht bekannt	nicht bekannt	3567 (98,5%)	3742 (100%)
hs-cTnI (Abbott) > 99. Perzentile	nicht bekannt	988 (74%)	105 (2,9%)	283 (7,6%)
NSTEMI	170 (15,2%)	100 (100%) *	0 (0%)	0 (0%)
Beobachtungszeitraum	2 Jahre	1 Jahr	5,2 Jahre	4 Jahre
Nicht tödlich verlaufender Myokardinfarkt	nicht bekannt	nicht bekannt	209 (5,9%)	nicht bekannt
Mortalität oder kombinierter, primärer Endpunkt	82 (7,3%)	119 (8,9%)	203 (5,7%)	516 (13,8%)
Kernaussagen	hs-cTnT besser als hs-cTnI; Einfache Messung cTn ausreichend	hs-cTnT = hs-cTnI	hs-cTnI besser als hs-cTnT	kein Vergleich erhoben

* NSTEMI-Definition in GUSTO IV-Studie: ≥ 1 Episode Angina: entweder ≥ 5 min. andauernd, oder innerhalb von 24h auftretend plus entweder positiver cTnT oder cTnI Test oder $\geq 0,5$ mm transiente oder persistierende ST-Sekung.

4.3 Überdenken der 99. Perzentile als Grenzwert bei ACS und CCS

In der Literatur lässt sich ein Umdenken bezüglich der 99. Perzentile als idealer Grenzwert für Patienten mit Verdacht auf eine akute myokardiale Ischämie vernehmen. Beispielhaft dafür stehen die Studienergebnisse von Neumann et al. bei 1040 Patienten mit ACS-Verdacht. Hierbei wurde hs-cTnI bei Aufnahme, sowie eine und drei Stunden nach Aufnahme gemessen. Die laborchemische hs-cTnI Analyse erfolgte mit dem gleichen Testverfahren wie in der vorliegenden Arbeit (hs-cTnI, ARCHITECT, Abbott Diagnostics), die geschlechtsunabhängige 99. Perzentile wurde mit 27 ng/l angegeben. Als Endpunkt wurde die Gesamtmortalität nach einem medianen Follow-Up von 313 Tagen bestimmt. Studienziel war es, den idealen Grenzwert von hs-cTnI zur präzisen Diagnosestellung eines NSTEMI, der den maximal möglichen NPV annahm und mittels maximaler diagnostischer Genauigkeit bestimmt werden konnte, zu identifizieren. Laut Neumann et al. ließ sich dieser Grenzwert bei 6 ng/l bestimmen. Bei Patienten, die hs-

cTnI Konzentrationen unterhalb von 6 ng/l bei Aufnahme, eine oder drei Stunden nach Aufnahme aufwiesen, wurde ein NSTEMI ausgeschlossen. Lag die hs-cTnI Konzentration oberhalb von 6 ng/l eine Stunde nach Aufnahme in Kombination mit einer Steigerung der Konzentration von über 12 ng/l im Vergleich zur Aufnahmekonzentration, wurde die NSTEMI-Diagnose angenommen. In der Grauzone befanden sich all diejenigen Patienten, die den Grenzwert von 6 ng/l überschritten, sich jedoch keine Dynamik in der seriellen hs-cTnI Messung zeigte. Der NPV bei einer Konzentration unterhalb von 6 ng/l lag bei 99,0%. Im Vergleich dazu zeigte sich bei Anwendung des 99. Perzentils (27 ng/l) beim Ausschluss eines NSTEMIS ein signifikant schlechterer NPV von 94,8%. Durch die Wahl der 99. Perzentile als Grenzwert erhöhte sich somit die Falsch-Negative-Rate signifikant. Diese Ergebnisse zeigten sich nach Cox Regression unabhängig von der Nierenfunktion, einer vorbekannten KHK, eines bereits stattgehabten Myokardinfarktes, einer Herzinsuffizienz, einer arteriellen Hypertonie, sowie des Alters. Der PPV bei einer Konzentrationen oberhalb von 6 ng/l eine Stunde nach Aufnahme war 87,1%.⁹⁶ Demnach lässt sich vermuten, dass ein 1-Stunden-Algorithmus bei einem Grenzwert unterhalb der 99. Perzentile einen sicheren und präzisen Infarktausschluss ermöglichen kann.

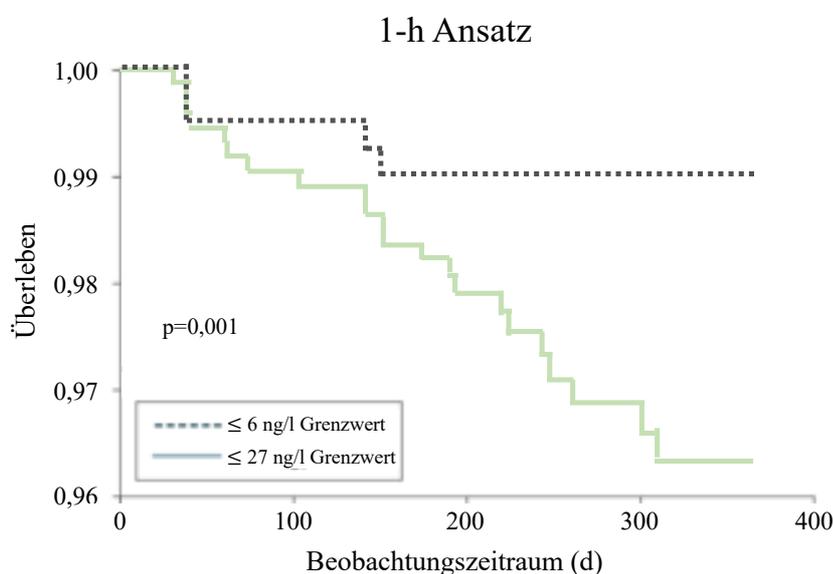


Abb. 12: 1-Jahres-Mortalitätsraten bei Patienten mit hs-cTnI < 6 ng/l im Vergleich zur 99. Perzentile (< 27 ng/l)⁹⁶

Im Nachbeobachtungszeitraum konnte gezeigt werden, dass der Wahl des Grenzwerts bei ACS-Patienten starke prognostische Bedeutung zukommt. Insgesamt lag die Mortalitätsrate innerhalb der 12-monatigen Nachbeobachtung bei 4,2%.

Bei Anwendung des Grenzwerts von 6 ng/l zeigte sich bei Infarktausschluss eine Mortalitätsrate von 1%. Dem gegenüber stand eine Mortalitätsrate von 3,7%, wenn der Infarktausschluss anhand der 99. Perzentile vorgenommen wurde (siehe Abb. 12).⁹⁶

Daraus lässt sich ableiten, dass die Wahl der 99. Perzentile als Grenzwert zur ACS-Diagnostik zu einer erhöhten Falsch-Negativen-Rate führt und Konzentrationen unterhalb der 99. Perzentile bei ACS-Patienten prognostische Wertigkeit besitzen. Die Verschiebung des Grenzwerts bei hochsensitiven Testverfahren könnte somit zu einer präziseren Erfassung von Hochrisiko-Patienten führen, welches wiederum durch geeignete therapeutische Maßnahmen eine Senkung der Mortalitätsrate im Verlauf ermöglichen könnte.

Auch Venge et al. befassen sich in Ihrer Studie mit der diagnostischen und prognostischen Aussagekraft von hs-cTnI-Konzentrationen unterhalb der 99. Perzentile bei Patienten mit akuter myokardialer Ischämie. Sie identifizieren ebenfalls eine Konzentration von hs-cTnI von 6 ng/l als optimalen Grenzwert zur Diskriminierung von gesunden Individuen und Patienten mit akuter myokardialer Ischämie (AUC 0,94; Sensitivität: 84,8%, Spezifität: 89,7%; 99. Perzentile: 10 ng/l). In ihrer Studie vergleichen sie dabei gesunde Probanden (n=542) mit Patienten mit gesicherter instabiler Angina Pectoris oder einem NSTEMI (n=1503). Darüber hinaus stellen sie fest, dass die Mortalität innerhalb eines Jahres bei Probanden mit hs-cTnI-Konzentrationen ≥ 6 ng/l (8,1%) signifikant höher liegt als bei Probanden mit hs-cTnI-Konzentrationen < 6 ng/l (3,0%).⁹⁷ In den Kernaussagen decken sich Venge et al. mit denen von Neumann et al. und schlagen hs-cTnI als potenten Screening-Marker bei kardiovaskulären Risikopatienten vor.

In der von uns durchgeführten Studie bei CCS-Patienten konnten wir nunmehr ähnliche Schlussfolgerungen ziehen. In den vorliegenden Ergebnissen konnte bei einer Überschreitung des von uns definierten Grenzwerts von 4 ng/l eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate identifiziert werden, die mit der Mortalitätsrate der Patienten mit hs-cTnI-Konzentrationen oberhalb der 99. Perzentile vergleichbar waren. Folgt man den Ergebnissen von Neumann et al., Venge et al. und den hier vorliegenden, lässt sich schlussfolgern, dass sowohl bei Patienten mit ACS als auch CCS deutlich geringere Konzentrationen an hochsensitiv gemessenem cTn unterhalb der 99. Perzentile

diagnostische und prognostische Wertigkeit unabhängig von weiteren Risikofaktoren zu besitzen scheinen.

Kavsak et al. bestätigen einen optimalen Grenzwert unterhalb der 99. Perzentile bei stabilen, kardiovaskulären Hochrisiko-Patienten. Bei insgesamt 2572 selektierten Patienten wurde einmalig hs-cTnI gemessen. Ziel der Studie war es, den optimalen Grenzwert zur Risikostratifizierung zu bestimmen. Als Risiko wurden die Endpunkte Myokardinfarkt, Apoplex und der kardiovaskuläre Tod definiert. Die 99. Perzentile wurde mit 10 ng/l angegeben.⁹⁵

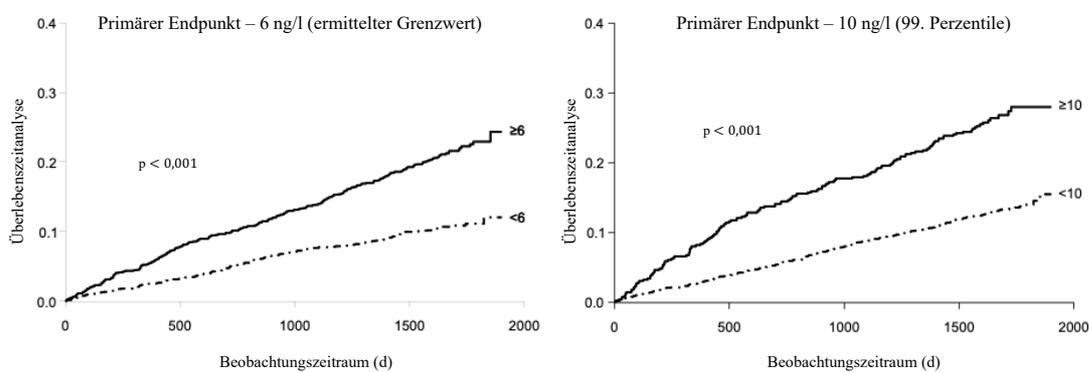


Abb. 13: Mortalitätsraten von Patienten mit hs-TnI \geq 6ng/l im Vergleich zu Konzentrationen \geq 10 ng/l (99.Perzentile) ⁹⁵

Sowohl das Risikoprofil der Studienteilnehmer als auch die Verteilung der Konzentrationen an hs-cTnI sind mit den von uns erhobenen Daten vergleichbar. Kavsak et al. kommen zu dem Ergebnis, dass Patienten mit hs-cTnI-Konzentrationen \geq 6 ng/l ein vergleichbar schlechtes Outcome haben wie Patienten mit hs-cTnI-Konzentrationen oberhalb der 99. Perzentile (siehe Abb. 13). Sie beschreiben 6 ng/l als optimalen Grenzwert zur Risikostratifizierung bei stabilen, kardiovaskulär erkrankten Patienten.⁹⁵

4.4 Einflussgrößen auf kardiales Troponin: Alter, eGFR und LVEF

In Anbetracht der zunehmenden Implementierung von hochsensitiven Troponinassays wird der Stellenwert möglicher Einflussfaktoren auf die Serumkonzentration diskutiert. Von besonderem Interesse ist dabei die Frage nach Einflussnahme etwaiger Confounder-Variablen auf die Diagnosestellung eines akuten myokardialen Zellschadens, sowie der prognostischen Aussagekraft im stabilen Setting. Lee und Kollegen nehmen sich mit ihrer

Datenerhebung diesem Thema an. Im Rahmen ihrer Studie wurde bei insgesamt 918 Patienten einer zentralen Notaufnahme, deren Vorstellung nicht aufgrund einer kardialen Beschwerdesymptomatik erfolgte, bei Indexvisite hs-cTnI gemessen (Architect, Abbott). Eine erhöhte Serumkonzentration von hs-cTnI konnte bei einem von acht Patienten detektiert werden. Patienten, die eine erhöhte Serumkonzentration aufwiesen, waren signifikant älter, hatten eine signifikant schlechtere Nierenfunktion, ausgedrückt als Serumkreatininkonzentration, und wiesen signifikant mehr Komorbiditäten auf. Patienten mit erhöhten hs-cTnI-Konzentrationen wiesen überdies ein schlechteres Outcome, ausgedrückt als 1-Jahres-Mortalitätsrate, auf. Gleichwohl zeigte sich letztgenanntes Ergebnis unabhängig signifikant von Einflussfaktoren, wie beispielsweise dem Alter.⁹⁸ Eine Korrelation zwischen Alter und der Serumkonzentration von hs-cTnI beschreiben Thorsteindottir et al. anhand des AGES-Reykjavik-Kollektivs (Age, Gene/Environment, Susceptibility-Reykjavik). Unabhängig von Geschlecht und kardiovaskulären Vorerkrankungen konnten sie eine lineare Beziehung zwischen hs-cTnI und einem Alter bis zu 98 Jahren dokumentieren ($r=0,32$; $p<0,001$).⁹⁹

Wirft man einen Blick in die von uns erhobenen Daten, zeigen sich vergleichbare Ergebnisse. Studienteilnehmer, die ein Alter von ≥ 75 Jahren aufwiesen, hatten signifikant höhere hs-cTnI-Konzentrationen (Alter ≥ 75 Jahren: hs-cTnI [ng/l]: 7 [4-14] vs. Alter < 75 Jahren: hs-cTnI [ng/l]: 3 [2-7]; $p<0,001$). Darüber hinaus wiesen Studienteilnehmer, die eine herabgesetzte Nierenfunktion, ausgedrückt als eGFR, oder eine verminderte LVEF hatten, ebenso signifikant höhere hs-cTnI-Konzentrationen auf (eGFR $< 60\%$: hs-cTnI [ng/l]: 8 [4-17] vs. eGFR $\geq 60\%$: hs-cTnI [ng/l]: 4 [2-7]; $p<0,001$; LVEF $< 55\%$: hs-cTnI [ng/l]: 8 [4-17] vs. LVEF $\geq 55\%$: hs-cTnI [ng/l]: 3 [2-7]; $p<0,001$). Dennoch verblieb die prognostische Aussagekraft von hs-cTnI bei Patienten mit CCS in der multivariaten Regressionsanalyse unabhängig von Alter, Nierenfunktion oder LVEF erhalten. Insbesondere der Einfluss einer chronischen Niereninsuffizienz auf die Genauigkeit der cTn-Messung ist in der Literatur kontrovers diskutiert.

Es ist bekannt, dass die chronische Niereninsuffizienz mit einer erhöhten Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen einhergeht. Renale Faktoren, wie beispielsweise Urämie oder Elektrolytverschiebungen, führen zu einer vaskulären und myokardialen Schädigung. Diese Tatsache lässt es nachvollziehbar erscheinen, dass Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz erhöhte Serumkonzentrationen von cTn aufweisen. Es verbleibt jedoch unklar, ob dieses Phänomen Ausdruck einer verminderten renalen

Ausscheidung, oder Ausdruck eines subklinisch verlaufenden myokardialen Schadens mit gesteigerter Produktion ist.^{68,100} Letzteres könnte bedeuten, dass erhöhte Serumkonzentrationen von cTn bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nicht, wie bislang vermutet, überschätzt werden, sondern tatsächlich ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko abbilden. Es verbleibt unklar, ob ein urämisches Mileu die Detektion und Freisetzung von cTn aus Proteinbindungen beeinflussen könnte und somit sogar die Falsch-Negative-Rate erhöhen könnte.⁶⁸ In Anbetracht der Abbildung eines vermutlich subklinisch verlaufenden myokardialen Schadens erscheint die Messung von cTn bei Patienten mit CCS und chronischer Niereninsuffizienz zur Risikostratifizierung geeignet zu sein und lässt die durch uns erhobenen Daten realitätsnah erscheinen.

Bezüglich des Einflusses einer verminderten LVEF auf die Serumkonzentration von cTn gibt es ebenfalls Daten. Cao et al. fassen in ihrer Metaanalyse zusammen, dass hs-cTn unabhängig von herkömmlichen Risikofaktoren und der Messung von natriuretischen Peptiden mit dem Auftreten einer Herzinsuffizienz assoziiert ist.¹⁰¹ Unterstützt wird diese Beobachtung durch Horwich und Kollegen. Im Rahmen einer Messung von cTnI bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und geplanter Herztransplantation konnte eine signifikante Korrelation zwischen der cTnI-Serumkonzentration und der Schwere der linksventrikulären Dysfunktion dokumentiert werden.⁷² Der Mechanismus dieser Freisetzung bedarf weiterer Investigationen. In der Kernaussage decken sich die obig aufgeführten Beobachtungen mit den hier vorliegenden Daten, obgleich unterschiedliche Patientenkollektive untersucht wurden.

4.5 Kardiales Troponin vs. natriuretische Peptide vs. CRP

Die aktuellen Leitlinien implementieren den besonderen Stellenwert von cTn bei Patienten mit ACS und CCS. In der Literatur werden jedoch auch der diagnostische und prognostische Nutzen weiterer Biomarker, wie beispielsweise der natriuretischen Peptide (BNP und NT-pro-BNP) oder des CRP bei Patienten in selbigen Settings diskutiert.

4.5.1 Troponin vs. natriuretische Peptide

Insbesondere der natriuretischen Peptide, in der klinischen Praxis als diagnostische und prognostische Marker der sowohl chronischen als auch akut dekompensierten Herzinsuffizienz verwandt, wird in der aktuellen Literatur eine wachsende Aufmerksamkeit zuteil. Maisel et al. fassen in ihrem Review zusammen, dass BNP und NT-proBNP die Diagnose einer Herzinsuffizienz, sowie dessen Langzeitfolgen laborchemisch sichtbar machen.¹⁰² Ähnlich wie bereits für die cTn aufgeführt, implizieren jedoch Daten der Framingham-Studie, dass laut aktuellen Leitlinien normwertige Serumkonzentrationen von BNP Morbidität und Mortalität innerhalb einer gesunden Referenzpopulation vorhersagen können.¹⁰³ Als Mechanismus der Freisetzung wird aktuell nicht nur eine erhöhte myokardiale Wandspannung, sondern ebenso eine myokardiale Ischämie diskutiert.¹⁰⁴ In Anbetracht dessen finden sich Daten zur Evaluation von natriuretischen Peptiden bei Patienten mit CCS. Kragelund et al. postulierten anhand einer Studienkohorte von 1034 Patienten mit CCS innerhalb eines medianen Beobachtungszeitraums von 9,2 Jahren die prognostische Wertigkeit von NT-pro-BNP. Als Endpunkt deklarieren sie die kardiovaskuläre Mortalität. Die insgesamt 288 verstorbenen Probanden (28%) wiesen signifikant höhere Serumkonzentrationen an NT-proBNP gegenüber den Überlebenden auf (Mediane NT-proBNP Serumkonzentration: 386 ng/l vs. 120 ng/l; $p < 0,001$). Das Ergebnis zeigte sich unabhängig signifikant von konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren (u.a. Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Nierenfunktionseinschränkung, BMI und Nikotinabusus). Eine Abhängigkeit der Ergebnisse von der LVEF konnte nicht beschrieben werden (LVEF > 60%: HR 3,1 [95%-KI: 1,2;8,1]; $p < 0,001$; LVEF < 60%: HR 1,9 [95%-KI: 1,2;3,3]; $p = 0,01$).¹⁰⁵ Es bleibt jedoch zu erwähnen, dass eine mögliche untersucherabhängige Überschätzung der LVEF zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnte. Vergleicht man die Baseline Charakteristika der Studienkohorte von Kragelund et al. mit unseren Daten, lassen sich bezüglich der Altersstruktur, der Geschlechterverteilung, des Anteils an Probanden mit Diabetes mellitus, des BMI sowie der Nierenfunktion Parallelen ziehen. Demnach implizieren die erhobenen Daten, dass sowohl cTn als auch NT-pro-BNP eine prognostische Aussagekraft bei Patienten mit CCS innehalten. Um jedoch eine direkte Vergleichbarkeit von natriuretischen Peptiden und cTn möglich zu machen, lohnt sich erneut ein Blick in die Daten des PEACE-Trials. Wie bereits obig aufgeführt, zeigen uns Omland et al. die prognostische Wertigkeit von cTn bei Patienten mit CCS. Anhand des selbigen Patientenkollektivs untersuchten sie

jedoch auch die prognostische Aussagekraft von natriuretischen Peptiden. Sie konnten zeigen, dass sowohl BNP als auch NT-proBNP in univariater Betrachtung Prädiktoren für die Endpunkte kardiovaskuläre Mortalität, Apoplex und kardiale Dekompensation sind (HR kardiovaskuläre Mortalität BNP: 1,3 [95%-KI: 1,1;1,5]; $p < 0,004$; HR kardiovaskuläre Mortalität NT-proBNP: 2,0 [95%-KI: 1,7;2,4]; $p < 0,001$). In der multivariaten Analyse verblieben jedoch unter den natriuretischen Peptiden nur die Daten für NT-pro-BNP signifikant (HR kardiovaskuläre Mortalität NT-proBNP: 1,7 [95%-KI: 1,4;2,1]; $p < 0,001$). Eine Aussagekraft bezüglich des isolierten Endpunktes ACS konnte weder für BNP, noch für NT-proBNP gezeigt werden.¹⁰⁶ Die in selbiger Studienkohorte erhobenen Daten für cTn zeigen diesbezüglich Vorteile. Es lässt sich schlussfolgern, dass ein möglicher Progress eines CCS nicht durch die Messung von natriuretischen Peptiden abgebildet werden könnte. Aufgrund dessen ist es fraglich, ob die Messung von natriuretischen Peptiden bei Patienten mit CCS zur Risikostratifizierung geeignet erscheint. Ein unmittelbarer Vergleich von cTnI und NT-proBNP wurde innerhalb unserer Datenerhebung nicht durchgeführt.

4.5.2 Troponin vs. Inflammationsmarker

Die Rolle der Inflammation hinsichtlich pathophysiologischer Prozesse der Atherosklerose sind beschrieben und belegt. Als ubiquitär verfügbarer, laborchemischer Biomarker ist jedoch der klinische Nutzen der Messung von CRP als Ausdruck der Inflammation bei kardiovaskulär erkrankten Patienten nicht hinreichend geklärt. Die Studienlage lässt die Messung von CRP als diagnostisches Tool für kardiovaskuläre Erkrankungen nicht zu.¹⁰⁷ Hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft bei Patienten mit CCS liefern uns Daten des PEACE-Trials Erkenntnisse. Sabatine et al. veranlassten bei insgesamt 3771 Studienteilnehmern mit CCS und stabiler LVEF die Messung von hs-CRP (1. Gruppe: < 1 mg/l [Referenz], 2. Gruppe: 1-3 mg/l, 3. Gruppe: > 3 mg/l). Der Beobachtungszeitraum belief sich auf im Median 4,8 Jahre. Insgesamt konnten sie anhand ihrer Daten zeigen, dass Studienteilnehmer, die eine Serumkonzentration von hs-CRP > 1 mg/l aufwiesen, ein signifikant schlechteres Outcome aufwiesen (Betrachtung des kombinierten Endpunkts [kardiovaskuläre Mortalität, ACS, Apoplex, Erstdiagnose Herzinsuffizienz, Erstdiagnose Diabetes mellitus]: hs-CRP 1-3 mg/l HR [univariat]: 1,6 [95%-KI: 1,2;2]; $p < 0,001$; hs-CRP > 3 mg/l HR [univariat]: 1,8 [95%-KI: 1,4;2,3]; $p < 0,001$). In der multivariaten Analyse zeigten sich die Ergebnisse bezogen auf den

kombinierten Endpunkt unabhängig signifikant.¹⁰⁸ Betrachtet man die Daten genauer, so lässt sich erkennen, dass bezüglich des isolierten Endpunktes der kardiovaskulären Mortalität die Ergebnisse gerade das Signifikanzniveau erreichen (hs-CRP: 1-3 mg/l HR [multivariat]: 1,8 [95%-KI:1,1-2,8]; p=0,05; hs-CRP: >3 mg/l HR [multivariat]: 1,7 [95%-KI: 1-2,8]; p=0,05). In Anbetracht etwaiger Cofounder-Variablen ist die Relevanz dieser Ergebnisse fraglich. Anhand der durch uns erhobenen Daten ist eine direkte Vergleichbarkeit der Biomarker hs-cTnI und CRP möglich.

Betrachtet man die prognostische Wertigkeit beider Biomarker bezogen auf Patienten mit CCS anhand unserer Daten, ist die Messung von hs-cTnI der von CRP überlegen (hs-cTnI AUC: 0,73; NPV: 95 % vs. CRP AUC: 0,6; NPV: 89 %). Als Limitation verbleibt jedoch anzumerken, dass im Falle unserer Erhebung kein hochsensitiver Assay für die Messung des CRP verwandt und im Vergleich zu den Daten des PEACE-Trials ein Grenzwert von 3 mg/dl angenommen wurde. Darüber hinaus war in Anbetracht der vorhandenen Daten nur ein Vergleich hinsichtlich der Gesamtmortalität im Beobachtungszeitraum möglich.

4.6 Ausblick Risikostratifizierung beim CCS

Die aktuelle Leitlinie zum Management des CCS sieht die Messung von cTn sowohl zur Diagnostik als auch zu Zwecken der Risikostratifizierung nicht vor. Zwar greift die Leitlinie die bereits bewiesene prognostische Wertigkeit der cTn auf, sieht jedoch keine ausreichende Validität für eine systematische Messung bei CCS-Patienten. Sie betont vielmehr die Relevanz von cTn bei Verdacht auf Instabilität. Laut Leitlinie ist die Prognose und damit das Risiko von CCS-Patienten vor allem abhängig von der LVEF, sowie von der klinischen Präsentation, demographischen Faktoren, Ergebnissen von Belastungsuntersuchungen und bildgebender koronarer Anatomie.³ Als Risiko gilt hierbei der harte Endpunkt Verlaufsmortalität. Ziel ist es, Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko zu erkennen, da diese möglicherweise von einer intensivierten Behandlung ihrer Risikofaktoren profitieren könnten. Eine Risikostaffelung wird dabei anhand der Jahresmortalität vorgenommen. Patienten gelten als Hochrisiko-Patienten, wenn die Wahrscheinlichkeit der Jahresmortalität über 3 % liegt. Als intermediäres Risiko wird eine Mortalität zwischen 1 % und 3 % angenommen. Fällt die Mortalität unter 1 %, so liegt laut Fachgesellschaft ein geringes Risiko vor. Im Vergleich zur vorangegangenen Leitlinie sieht das aktuelle Dokument die Notwendigkeit zur

Risikostratifizierung bei allen Patienten mit CCS.³ Der klinische Verlauf eines CCS-Patienten zeigt sich individuell variabel. Phasen der Instabilität im Sinne eines Myokardinfarktes oder einer akuten Herzinsuffizienz sind jederzeit denkbar, auch bei zuvor asymptomatischen Patienten mit niedrigem Risiko. Derzeit existieren keine randomisierten Studien zu einer möglichen Strategie innerhalb einer Nachbeobachtung und dessen Einfluss auf das Überleben der Patienten. Zurzeit erfolgt die Stratifizierung des Risikos nach klinischem Ermessen. Einen Versuch, den Einfluss von Belastungsuntersuchungen auf das Outcome von Patienten mit CCS zu untersuchen, unternahm Harb et al.. Sie untersuchten, ob asymptomatische CCS-Patienten (Z.n. ACS, PCI oder CABG) von einer erneuten Revaskularisation profitieren, die auf der Basis von Ergebnissen aus Untersuchungen mittels Stressechokardiographie durchgeführt wurde. Sie zeigten, dass eine wiederholte Revaskularisation auf dieser Basis nicht zu einer Verbesserung des Outcomes und somit nicht zu einer Senkung der Mortalität führt.¹⁰⁹

Biener et al. betonen, dass bislang etablierte Systeme zur Risikostratifizierung in der Primärprävention wie der FRAMINGHAM-Score, der PROCAM-Score oder der ESC-Score umständlich und zu zeitaufwendig für die klinische Routine sind. Darüber hinaus postulieren sie, dass der Einsatz von cTn nicht nur die Akzeptanz der Durchführung einer Risikostratifizierung durch zeitsparende und einfache Anwendung erhöht, sondern gerade bei ambulant geführten, stabil kardiovaskulär erkrankten Patienten die prognostische Aussagekraft dieser bezüglich der Sekundärprävention die der Scoring-Systeme übersteigt.¹¹⁰ CTn scheinen demnach ein enormes Potential bezüglich der Sekundärprävention im stabilen, ambulanten Setting zu besitzen.

Es stellt sich die Frage, welche Art der Risikostratifizierung und Frequenz von Folgeuntersuchungen einen positiven Einfluss auf das Outcome mutmaßlich gefährdeter Patienten haben könnten. Derzeit empfiehlt die Leitlinie eine Staffelung der klinischen Verlaufskontrollen bei Patienten mit CCS (CCS > 1 Jahr bekannt: jährliche Visite; ACS oder Revaskularisation < 1 Jahr: mindestens zweimalige Visite im ersten Jahr; ACS oder Revaskularisation > 1 Jahr: jährliche Visite). Diese Nachuntersuchungen können beim Kardiologen, jedoch auch beim Hausarzt erfolgen. Eine ausführliche Anamnese und insbesondere eine Kontrolle biochemischer Parameter sind zwar in regelmäßigen Abständen vorgesehen, beziehen sich allerdings auf die Kontrolle des Lipidstatus, der Nierenfunktion, des Blutzuckers und des Blutbilds. Darüber hinaus wird eine

regelmäßige Kontrolle der LVEF empfohlen (ACS oder Revaskularisation < 1 Jahr: jährlich; ACS oder Revaskularisation > 1 Jahr: alle 3-5 Jahre).

Eine routinemäßige Messung von Biomarkern, wie beispielsweise den hs-cTn, ist nicht vorgesehen, wengleich die aktuelle Leitlinie diesen einen potentiellen Zusatznutzen zur bestehenden Risikostratifizierung einräumt. Eine klare Evidenz für die Senkung der Gesamtmortalität bei Patienten mit CCS durch Hinzuziehen von kardialen Biomarkern besteht in Anbetracht der aktuellen Studienlage laut Leitlinie nicht.³

In der Literatur lassen sich bereits erste konkrete Handlungsempfehlungen bezüglich der Verwendung von kardialen Biomarkern in der Sekundärprävention bei Patienten mit CCS finden. Lindholm et al. beispielsweise regen mithilfe ihres ABC-CHD-Scores (Age, Biomarkers, Clinical Variables – Coronary Heart Disease) zum Überdenken der Sekundärprävention von Patienten mit CCS an. Nebst herkömmlichen kardiovaskulären Risikofaktoren wie dem Alter, Nikotinabusus, Diabetes mellitus und peripher arterieller Erkrankung finden die kardialen Biomarker NT-proBNP und hs-cTnT in die Berechnung der 1-Jahres-Mortalität Einzug. Aufgrund der im Vergleich zu bislang beschriebenen Risikoscores reduzierten Anzahl an Variablen gehen Lindholm und Kollegen von einer größeren Akzeptanz im klinischen Alltag aus.¹¹¹ Auch drei Jahre nach Publikation findet der genannte ABC-CHD-Score jedoch keine Anwendung im klinischen Alltag.

Aufgrund der durch uns erhobenen Daten gehen wir bei Patienten mit CCS vor allem von einem Zusatznutzen von hs-cTnI in Bezug auf die Sekundärprävention aus.

Es bleibt zu klären, ob durch Hinzuziehen von hs-cTnI und durch Anwendung eines neuen Grenzwerts unterhalb der 99. Perzentile in Langzeiterhebungen eine Senkung der Mortalitätsrate bei CCS-Patienten erzielt werden kann. Dabei bleibt jedoch unbestritten, dass eine solche Risikostratifizierung nicht ausschließlich durch Biomarker möglich sein kann, sondern immer eine Evaluation des Gesamtbildes von klinischen und laborchemischen Parametern, sowie apparativer Diagnostik erfordert.

4.7 Studienlimitationen

Die Erhebung der Studiendaten erfolgte in einem kardiologisch spezialisierten Zentrum in Hessen (Kerckhoff Herz- und Thoraxzentrum Bad Nauheim, Abteilung Kardiologie) in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK). Die Auswahl eines Schwerpunktzentrums lässt Einbußen in der externen Validität vermuten, jedoch ist durch die bewusste Auswahl von wenig Studienausschlusskriterien die Repräsentativität in der hier vorliegenden Studie gewährleistet. Eine hohe Anzahl an Studienteilnehmern ($n=3742$) bedingt eine gute statistische Aussagekraft unserer Studie. Dass die vorliegenden Ergebnisse nicht nur im kardiologisch spezialisierten Rahmen, sondern auch in der niedergelassenen hausärztlichen oder niedergelassenen kardiologischen Routine Anwendung finden können, erklärt sich dadurch, dass das vorliegende Patientenkollektiv ein Abbild der unselektierten Lebensrealität widerspiegelt. Sowohl jüngere als auch ältere Patienten mit einem medianen Alter von 69 Jahren männlichen und weiblichen Geschlechts wurden berücksichtigt. Auch das erhobene Risikoprofil der Studienteilnehmer (Diabetes Mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, BMI, eGFR, CRP, LVEF) ist vergleichbar mit dem anderer ambulanter Studienkollektive.²² Die Wahl des harten Endpunktes Gesamtmortalität lässt eine valide statistische Aussagekraft zu. Dem gegenüber können weiche Endpunkte, wie beispielsweise das Auftreten eines Myokardinfarktes oder die akut dekompensierte Herzinsuffizienz, interindividuelle Unterschiede in Bezug auf die Definition, Diagnostik und therapeutische Konsequenz bergen und somit zu nicht vergleichbaren Studienergebnissen führen. Über die prognostische Aussagekraft bezüglich weicher Endpunkte wie dem Auftreten eines AMI oder einer kardialen Dekompensation können keine Aussagen getroffen werden.

Die Definition einer KHK orientiert sich in der vorliegenden Studie an einem angiographisch definierten Stenosegrad $>50\%$ mindestens einer Koronararterie.

Der von uns definierte Grenzwert von 4 ng/l konnte mit einer AUC von 0,73 bestimmt werden. Bei einem diagnostischen Marker erscheint dieser Wert ungenügend. Für die prognostische Aussagekraft - wie in dieser Arbeit angestrebt - ist dieser Wert jedoch realitätsnah. Vergleichbare Ergebnisse zeigen auch Weber et al. in ihrer Arbeit, in der sich hs-cTnT als unabhängiger Prädiktor für die Sechs-Monats-Mortalität bei ACS-Patienten mit einer AUC von 0,76 zeigte.¹⁶ Eine vergleichbare Aussagekraft zeigt sich auch im Vergleich zum bereits erwähnten REACH-Score (AUC 0,74).⁴⁶ Eine Darstellung

von Überlebenszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven) war uns mithilfe der vorliegenden Daten aufgrund von teils fehlender zeitlicher Variable nicht zielführend möglich.

5 Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen gehören weltweit weiterhin zu den führenden Todesursachen. Demnach erscheint die Detektion von entsprechenden Hochrisiko-Patienten besonders wichtig. Das Interesse wird dabei nicht nur Patienten zuteil, die mit einem ACS hospitalisiert werden, sondern auch denjenigen Patienten, die sich mit dem klinischen Bild eines CCS präsentieren. Bereits publizierte Risikoscores, wie beispielsweise der REACH-Score, erscheinen in ihrer Anwendung unpraktikabel und damit nicht alltagstauglich. Die Leitlinie gibt bezogen auf die Sekundärprävention von Patienten mit CCS ebenso kein klares Schema vor. Spätestens seit Verfügbarkeit von hochsensitiven Messverfahren mehren sich Publikationen, die die Bedeutung von kardialen Biomarkern, insbesondere der hs-cTn, nicht nur in Bezug auf die Diagnostik und Prognostik eines ACS, sondern auch bezüglich der Sekundärprävention von Patienten mit CCS betonen. Darüber hinaus wird aufgrund der sensitiveren Methodik ebenso der für cTn in der Leitlinie festgelegte Grenzwert der 99. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation in Bezug auf seine Gültigkeit hinterfragt. Ziel unserer Studie war es, den Stellenwert von hs-cTnI im Vergleich zu konventionellen Risikofaktoren, sowie die Bedeutung von hs-cTnI-Konzentrationen unterhalb der 99. Perzentile bei Patienten mit CCS zu beleuchten. Anhand unserer Datenerhebung konnten wir mittels Regressionsanalyse den Nutzen von hs-cTnI bezogen auf die Mortalität bei Patienten mit CCS aufzeigen. Darüber hinaus konnten wir darlegen, dass sich hs-cTnI konventionellen Risikofaktoren überlegen zeigt (OR multivariat hs-cTnI: 2,26 [95% KI 1,73;2,78; $p < 0,001$]). Weiterhin zeigt sich, dass von insgesamt 3742 Studienteilnehmern 3459 (92%) hs-cTnI-Konzentrationen unterhalb der 99. Perzentile aufwiesen und unter diesen 428 (12,4%) der Patienten verstarben. Mithilfe der ROC-Kurve für hs-cTnI konnten wir einen neuen Grenzwert für hs-cTnI, der die optimale Diskriminierung zwischen Überleben und Versterben ermöglichte, bei 4 ng/l ermitteln (AUC 0,73). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, bei denen eine hs-cTnI-Konzentration oberhalb von 4 ng/l gemessen werden konnte, ein vergleichbar schlechtes Outcome wie Patienten, bei denen eine hs-cTnI-Konzentration oberhalb der 99. Perzentile gemessen werden konnte, aufwiesen (Mortalitätsrate 21,7 % vs. 31,1 %). Demnach zeigen die vorliegenden Daten den von konventionellen Risikofaktoren unabhängigen Nutzen von hs-cTnI, sowie

den Stellenwert von Konzentrationen unterhalb der 99. Perzentile bei CCS-Patienten. Es bedarf weiterführender, randomisierter Studien, um eine Senkung der Mortalitätsrate von CCS-Patienten durch Messung von hs-cTnI in der Sekundärprävention zu belegen.

6 Summary

Cardiovascular diseases remain one of the leading proportions of death rates throughout the world. The detection of patients being at high risk should therefore become first priority. It is not only important to focus on patients with ACS, but rather also take asymptomatic patients, presenting with CCS, into account. Already available data show, that attempts to cluster CCS-Patients as high-risk-patients (a.e. REACH-Score) are impractical in their application and have therefore not taken any place in clinical practice. Current guidelines don't give a clear advice on how to handle secondary prevention when facing patients with CCS. Since development of high sensitive measurement methods, in expert groups there is eager interest of investigating the impact of cardiac biomarkers, such as hs-cTn, in patients suffering from cardiovascular disease. There is not only movement in questioning diagnostic und prognostic performance of hs-cTn in patients presenting with ACS, but moreover growing interest concerning it's role in secondary prevention of patients presenting with CCS. Due to high sensitivity assays the cutoff value of cTn, being at the 99th percentile of a healthy reference group, is being doubted and needs further examination. With help of the present study it was our effort to investigate the status of hs-cTnI concerning secondary prevention in patients with CCS in general and further examine the meaning of hs-cTnI-concentrations below the 99th percentile of a healthy reference group. When taking a look at the regression analysis of our data, you can find that hs-cTnI not only works as a valid regressor to predict mortality in patients with CCS, but also presents superior to using known conventional risk factors (OR multivariat hs-cTnI: 2,26 [95% KI 1,73-2,78; p<0,001]).

Our further investigations show that from the overall 3742 study participants 3459 (92%) showed hs-cTnI-concentrations below the 99th percentile. From these 3459 study participants 428 (12,4%) died during our follow-up. The best discriminate value (survival vs. death) of hs-cTnI could be found at a concentration of 4 ng/l (AUC 0,73). When comparing patients with hs-cTnI-concentrations above 4 ng/l to those having hs-cTnI-concentrations above the 99th percentile both groups show similar adverse outcomes (mortality 21,7 % vs. 31,1%). Taking the stated results into account, we reached our goal to show the tremendous significance of hs-cTnI in patients presenting with CCS and further highlight the relevance of hs-cTnI-concentrations below the 99th percentile in such

patients. It is now the task of further investigations to proof lowering mortality rates of patients with CCS when using hs-cTnI in secondary prevention.

Abkürzungsverzeichnis

ABC-CHD	Age, Biomarker, Clinical Variable – Coronary Heart disease
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme- Hemmer
ACS	Acute coronary syndrom, Akutes Koronarsyndrom
AGES-Reykjavik	Age, Gene/Environment, Susceptibility- Reykjavik
AMI	Akuter Myokardinfarkt
APACE	Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndrome Evaluation
AUC	Area under the curve
BMI	Body-mass-index
BNP	Brain natriuretic peptide
CCS	Chronic coronary syndrome, Chronisches Koronarsyndrom
CCS-Klassifikation	Canadian Cardiovascular Society- Klassifikation
CRP	C-reaktives-Protein
CTn	Kardiale Troponine, kardiales Troponin
CTnI	Kardiales Troponin I
CTnT	Kardiales Troponin T
CV	Coefficient of variation, Variationskoeffizient
eGFR	Estimated glomerular filtration rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
ESC	European Society of Cardiology
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GUSTO-IV	Global Utilization of Strategies To open Occluded arteries-IV
HDL-Cholesterin	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin

Hs-cTnI	Hochsensitiv gemessenes kardiales Troponin I
Hs-cTnT	Hochsensitiv gemessenes kardiales Troponin T
IQR	Interquartile Range, Interquartilabstand
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
LCA	Left coronary artery
LDL-Cholesterin	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LMCA	Left main coronary artery
LOD	Limit of detection, Nachweisgrenze
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
N	Anzahl
NPV	Negative predictive value, negativer prädiktiver Wert
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt
NT-pro-BNP	N-terminal pro B-Type natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
PEACE	Prevention of Events with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition
PPV	Positive predictive value, positiver prädiktiver Wert
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster
REACH	Reduction of Atherothrombosis for Continued Health
RCA	Right coronary artery
RCX	Ramus circumflexus
RIVA / LAD	Ramus interventricularis anterior / Left anterior descending
ROC	Receiver-operating-characteristic
Tm	Tropomyosin
TnC	Troponin C
TnI	Troponin I

TnT

Troponin T

TSH

Thyroidea stimulierendes Hormon

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Anatomie der Koronargefäße ²⁹	2
Abb. 2: Klinische Vortestwahrscheinlichkeit (in %) bei Patienten mit stabilen Brustschmerzsymptomen, adaptiert von der ESC-Leitlinie ³	4
Abb. 3: Schematische Darstellung des dünnen Filaments, adaptiert nach Parmacek et al. ⁵⁸	10
Abb. 4: Detektionsgrenzen von Troponinassays ⁵⁰	11
Abb. 5: Verteilung der hs-cTnI-Konzentration	28
Abb. 6: Receiver-operating-characteristic Kurve hs-cTnI	29
Abb. 7: Youden-Index hs-cTnI.....	30
Abb. 8: Receiver-operating-characteristic Kurve CRP	31
Abb. 9: Receiver-operating-characteristic Kurve eGFR	32
Abb. 10: Odds-Ratio hs-cTnI	35
Abb. 11: Mortalitätsrate in Abhängigkeit von den Quartilen ²²	39
Abb. 12: 1-Jahres-Mortalitätsraten bei Patienten mit hs-cTnI < 6 ng/l im Vergleich zur 99. Perzentile (< 27 ng/l) ⁹⁶	44
Abb. 13: Mortalitätsraten von Patienten mit hs-TnI ≥ 6ng/l im Vergleich zu Konzentrationen ≥ 10 ng/l (99.Perzentile) ⁹⁵	46

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society ³	3
Tab. 2: Variablen der Risikoscores ^{46,47}	8
Tab. 3: Der ideale Biomarker ⁴⁹	9
Tab. 4: 99. Perzentile der Referenzpopulation	18
Tab. 5: Präzision	18
Tab. 6: Baseline Charakteristika	21
Tab. 7: Baseline Charakteristika nach Alter	22
Tab. 8: Baseline Charakteristika nach LVEF	23
Tab. 9: Baseline Charakteristika nach eGFR	25
Tab. 10: Baseline Charakteristika nach der 99. Perzentile	27
Tab. 11: Vierfeldertafel hs-cTnI	30
Tab. 12: Vierfeldertafel CRP	32
Tab. 13: Vierfeldertafel eGFR	33
Tab. 14: Baseline Charakteristika nach ermitteltem Grenzwert	33
Tab. 15: Univariate Regressionsanalyse	34
Tab. 16: Vergleich hs-cTnI vs. hs-cTnT: Risikostratifizierung ACS und CCS ⁸	43

Literaturverzeichnis

1. Mathers CD, Boerma T, Ma Fat D. Global and regional causes of death. *Br Med Bull.* 2009;92(1):7-32. doi:10.1093/bmb/ldp028
2. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017, European Heart Network, Brussels. *Eur Cardiovasc Dis Stat.* 2017;34(39):3028-3034.
3. Knuuti J, Wijns W, Achenbach S, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
4. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2020:1-79. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
5. Roth A, Ph D, Czyz E, et al. Sensitive Troponin I Assay in Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. 2009;361(9):868-877. doi:10.1056/NEJMoa0903515
6. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med.* 2009;361(9):858-867. doi:10.1056/NEJMoa0900428
7. Wu AHB, Jaffe AS. The clinical need for high-sensitivity cardiac troponin assays for acute coronary syndromes and the role for serial testing. *Am Heart J.* 2008;155(2):208-214. doi:10.1016/j.ahj.2007.10.016
8. Liebetrau C, Nef HM, Hamm CW. Troponin: more lessons to learn. *Eur Heart J.* 2014;35(6):338-340. doi:10.1093/eurheartj/eht357
9. Hamm CW, Ravkilde J, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med.* 1992;(327):146-150. doi:10.1056/NEJM199207163270302
10. Kontos MC, Shah R, Fritz LM, et al. Implication of different cardiac troponin I levels for clinical outcomes and prognosis of acute chest pain patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(6):958-965. doi:10.1016/j.jacc.2003.10.036
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237-269. doi:10.1093/eurheartj/ehy462
12. Eggers KM, Jaffe AS, Lind L, Venge P, Lindahl B. Value of cardiac troponin I cutoff concentrations below the 99th percentile for clinical decision-making. *Clin Chem.* 2009;55(1):85-92. doi:10.1373/clinchem.2007.101683
13. McKie PM, Heublein DM, Scott CG, et al. Defining high-sensitivity cardiac troponin concentrations in the community. *Clin Chem.* 2013;59(7):1099-1107. doi:10.1373/clinchem.2012.198614
14. Panteghini M, Pagani F, Yeo K-TJ, et al. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. *Clin Chem.* 2004;50(2):327-332. doi:10.1373/clinchem.2003.026815
15. Morrow DA. Clinical Application of Sensitive Troponin Assays. *N Engl J Med.* 2009;361(9):913-915. doi:10.1056/NEJMe0905790

16. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2011;162(1):81-88. doi:10.1016/j.ahj.2011.04.007
17. Kavsak P a, Newman AM, Lustig V, et al. Long-term health outcomes associated with detectable troponin I concentrations. *Clin Chem.* 2007;53(2):220-227. doi:10.1373/clinchem.2006.076885
18. Zethelius B, Johnston N, Venge P. Troponin I as a predictor of coronary heart disease and mortality in 70-year-old men: A community-based cohort study. *Circulation.* 2006;113(8):1071-1078. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.570762
19. Saunders JT, Nambi V, de Lemos J a, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation.* 2011;123(13):1367-1376. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.005264
20. Daniels LB, Laughlin G a, Clopton P, Maisel AS, Barrett-Connor E. Minimally elevated cardiac troponin T and elevated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality in older adults: results from the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(6):450-459. doi:10.1016/j.jacc.2008.04.033
21. de Lemos J a, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA.* 2010;304(22):2503-2512. doi:10.1001/jama.2010.1768
22. Omland T. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;361(26):2538-2547. doi:10.1056/NEJMoa0805299
23. Dimeski G, Carter A. Importance of Low Concentrations of Cardiac Troponins. *Clin Chem.* 2006;52(8):1614-1615. doi:10.1373/clinchem.2005.064683
24. Schulz O, Paul-Walter C, Lehmann M, et al. Usefulness of Detectable Levels of Troponin, Below the 99th Percentile of the Normal Range, as a Clue to the Presence of Underlying Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2007;100(5):764-769. doi:10.1016/j.amjcard.2007.03.096
25. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. *Circulation.* 2008;117(6):743-753. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
26. Assmann G. Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. *Circulation.* 2002;105(3):310-315. doi:10.1161/hc0302.102575
27. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987-1003. doi:10.1016/S0195-668X(03)00114-3
28. Maisel AS, Bhalla V, Braunwald E. Cardiac biomarkers: a contemporary status report. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3(1):24-34. doi:10.1038/ncpcardio0405

29. Dodge JT, Brown BG, Bolson EL, Dodge HT. Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation*. 1992;86(1):232-246. doi:10.1161/01.CIR.86.1.232
30. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111(25):3481-3488. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537878
31. Faxon DP, Fuster V, Libby P, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation*. 2004;109(21):2617-2625. doi:10.1161/01.CIR.0000128520.37674.EF
32. Libby P. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-1143. doi:10.1161/hc0902.104353
33. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial Dysfunction, Oxidative Stress, and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2001;104(22):2673-2678. doi:10.1161/hc4601.099485
34. Suwaidi J a., Hamasaki S, Higano ST, Nishimura R a., Holmes DR, Lerman a. Long-Term Follow-Up of Patients With Mild Coronary Artery Disease and Endothelial Dysfunction. *Circulation*. 2000;101(9):948-954. doi:10.1161/01.CIR.101.9.948
35. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger a. M, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-1847. doi:10.1161/01.CIR.97.18.1837
36. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and Atherosclerosis. *J Am Med Assoc*. 2002;287(19):2570-2581. doi:10.1001/jama.287.19.2570
37. Libby P, et al. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Natasha Andjelkovic; 2008.
38. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394
39. Ong ATL, Serruys PW, Mohr FW, et al. The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: Design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J*. 2006;151(6):1194-1204. doi:10.1016/j.ahj.2005.07.017
40. Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-227. doi:EIJV1I2A36 [pii]
41. McGorrian C, Leong T, D'Agostino R GI. Risk estimation systems in clinical use: SCORE, HeartScore and The FRamingham system. In: *Therapeutic Strategies in Cardiovascular Risk*. ; 2008:159-171.
42. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(14):1209-1227. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.020
43. Study Q. Barriers to Routine Risk-Score Use for Healthy Primary Care Patients.

- Arch Intern Med.* 2010;170(8):719-724. doi:10.1001/archinternmed.2010.66
44. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Bmj.* 2006;333(7578):1091-1091. doi:10.1136/bmj.38985.646481.55
 45. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MI. *Jama.* 2000;284(7):835-842. doi:10.1001/jama.284.7.835
 46. Wilson PWF, D'Agostino RB, Bhatt DL, et al. An International Model to Predict Recurrent Cardiovascular Disease.pdf. *Am J Med.* 2012;125(7):695-703. doi:10.1016/j.amjmed.2012.01.014
 47. Bitton A, Gaziano T a. The Framingham Heart Study's impact on global risk assessment. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(1):68-78. doi:10.1016/j.pcad.2010.04.001
 48. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation.* 2006;113(19):2335-2362. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.482570
 49. Dolci a, Panteghini M. The exciting story of cardiac biomarkers: from retrospective detection to gold diagnostic standard for acute myocardial infarction and more. *Clin Chim Acta.* 2006;369(2):179-187. doi:10.1016/j.cca.2006.02.042
 50. Hochholzer W, Morrow D a, Giugliano RP. Novel biomarkers in cardiovascular disease: update 2010. *Am Heart J.* 2010;160(4):583-594. doi:10.1016/j.ahj.2010.06.010
 51. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation.* 2007;115(16):2103-2110. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685503
 52. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-1847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104
 53. Collinson PO, Gaze DC. Biomarkers of cardiovascular damage and dysfunction-An Overview. *Heart Lung Circ.* 2007;16 Suppl 3:71-82. doi:10.1016/j.hlc.2007.05.006
 54. Battistoni A, Rubattu S, Volpe M. Circulating biomarkers with preventive, diagnostic and prognostic implications in cardiovascular diseases. *Int J Cardiol.* 2012;157(2):160-168. doi:10.1016/j.ijcard.2011.06.066
 55. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, for the PRINCE Investigators. Effect of Statin Therapy on C-Reactive Protein Levels. *Jama.* 2001;286(1):64. doi:10.1001/jama.286.1.64
 56. Everett BM, Zeller T, Glynn RJ, Ridker PM, Blankenberg S. High-sensitivity cardiac troponin I and B-type natriuretic peptide as predictors of vascular events

- in primary prevention impact of statin therapy. *Circulation*. 2015;131(21):1851-1860. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014522
57. Yamashita A, Maeda K, Mae Y. Structure of the core domain of human cardiac troponin in the. 2003;424(July):35-42. doi:10.1038/nature01780
58. Parmacek MS, Solaro RJ. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Prog Cardiovasc Dis*. 2004;47(3):159-176. doi:10.1016/j.pcad.2004.07.003
59. Farah, Chuck S.; Reinach FC. The troponin complex and regulation of muscle contraction. *FASEB J*. 1995;9(9):755-767. doi:10.1096/fasebj.9.9.7601340
60. Schreier T, Kedes L, Gahlmann R. Cloning , Structural Analysis , and Expression of the Human Slow Twitch Skeletal Muscle / Cardiac Troponin C Gene. *J Biol Chem*. 1990;265(34):21247-21253.
61. Hessel MHM, Michielsen ECHJ, Atsma DE, et al. Release kinetics of intact and degraded troponin I and T after irreversible cell damage. *Exp Mol Pathol*. 2008;85(2):90-95. doi:10.1016/j.yexmp.2008.07.002
62. Remppis A, Scheffold T, Greten J, et al. Intracellular compartmentation of troponin T: release kinetics after global ischemia and calcium paradox in the isolated perfused rat heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27(2):793-803. doi:10.1016/0022-2828(95)90086-1
63. Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, et al. Prognostic Value of Cardiac Troponin I Measured With a Highly Sensitive Assay in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(12):1240-1249. doi:10.1016/j.jacc.2012.12.026
64. Bonaca M, Scirica B, Sabatine M, et al. Prospective Evaluation of the Prognostic Implications of Improved Assay Performance With a Sensitive Assay for Cardiac Troponin I. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(19):2118-2124. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.044
65. Latini R, Masson S, Anand IS, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116(11):1242-1249. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655076
66. Omland T, Røsjø H, Giannitsis E, Agewall S. Troponins in heart failure. *Clin Chim Acta*. 2015;443:78-84. doi:10.1016/j.cca.2014.08.016
67. Kociol RD, Pang PS, Gheorghide M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1071-1078. doi:10.1016/j.jacc.2010.06.016
68. Freda BJ, Tang WHW, Lente F Van, Peacock WF, Francis GS. Cardiac Troponins in Renal Insufficiency Review and Clinical Implications. *J Mol Cell Cardiol*. 2002;40(12):2065-2071.
69. Normann J, Mueller M, Biener M, Vafaie M, Katus H a, Giannitsis E. Effect of older age on diagnostic and prognostic performance of high-sensitivity troponin T in patients presenting to an emergency department. *Am Heart J*. 2012;164(5):698-705.e4. doi:10.1016/j.ahj.2012.08.003

70. Eggers KM, Lind L, Venge P, Lindahl B. Factors influencing the 99th percentile of cardiac troponin I evaluated in community-dwelling individuals at 70 and 75 years of age. *Clin Chem.* 2013;59(7):1068-1073. doi:10.1373/clinchem.2012.196634
71. Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Freund Y, et al. Influence of age and renal function on high-sensitivity cardiac troponin T diagnostic accuracy for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2013;111(12):1701-1707. doi:10.1016/j.amjcard.2013.02.024
72. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation.* 2003;108(7):833-838. doi:10.1161/01.CIR.0000084543.79097.34
73. Wayand D, Scha G, Scha J, Neumeier D. Cardiac Troponin T and I in End-Stage Renal Failure. *Clin Chem.* 2000;46(9):1345-1350. doi:10.1093/clinchem/46.9.1345
74. Apple FS. Predictive Value of Cardiac Troponin I and T for Subsequent Death in End-Stage Renal Disease. *Circulation.* 2002;106(23):2941-2945. doi:10.1161/01.CIR.0000041254.30637.34
75. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2006;355(25):2631-2639. doi:10.1056/NEJMoa055373
76. Jagodzinski A, Neumann JT, Ojeda F, et al. Cardiovascular biomarkers in hypertensive patients with medical treatment—results from the randomized TEAMSTA protect I trial. *Clin Chem.* 2017;63(12):1877-1885. doi:10.1373/clinchem.2017.275289
77. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2008;358(20):2107-2116. doi:10.1056/NEJMoa0707064
78. Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, et al. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation.* 2010;121(22):2388-2397. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901413
79. Katus H a, Remppis a, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kübler W. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol.* 1989;21(12):1349-1353. doi:10.1016/0022-2828(89)90680-9
80. Katus HA, Looser S, Hallermayer K, et al. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem.* 1992;38(3):386-393. doi:10.1093/clinchem/38.3.386
81. Ohman, E Magnus; Armstrong PW. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;335(18):949-955. doi:10.1056/NEJMoa012295
82. Alpert JS, Thygesen K. Myocardial infarction redefined — a consensus document of the Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology

- Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction The Joint European Society of Cardiology / American College of Card. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3):959-969. doi:10.1016/S0735-1097(00)00804-4
83. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem.* 2010;56(4):642-650. doi:10.1373/clinchem.2009.134460
84. Mingels A, Jacobs L, Michielsen E, Swaanenburg J, Wodzig W, Van Dieijen-Visser M. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem.* 2009;55(1):101-108. doi:10.1373/clinchem.2008.106427
85. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2012;33(18):2252-2257. doi:10.1093/eurheartj/ehs154
86. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation.* 2011;124(2):136-145. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023937
87. Mueller M, Biener M, Vafaie M, et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clin Chem.* 2012;58(1):209-218. doi:10.1373/clinchem.2011.171827
88. Haaf P, Drexler B, Reichlin T, et al. High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease. *Circulation.* 2012;126(1):31-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100867
89. Sandoval Y, Apple FS. The global need to define normality: The 99th percentile value of cardiac troponin. *Clin Chem.* 2014;60(3):455-462. doi:10.1373/clinchem.2013.211706
90. Möllmann H, Liebetrau C, Nef HM, Hamm CW. The Swedish paradox: Or is there really no gender difference in acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2011;32(24):3070-3072. doi:10.1093/eurheartj/ehr375
91. Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR, et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(14):1441-1448. doi:10.1016/j.jacc.2013.12.032
92. Biener M, Giannitsis E, Lamerz J, Mueller-Hennessen M, Vafaie M, Katus HA. Prognostic value of elevated high-sensitivity cardiac troponin T levels in a low risk outpatient population with cardiovascular disease. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care.* 2016;5(6):409-418. doi:10.1177/2048872615610869
93. Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, et al. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. *Eur Heart J.* 2014;35(6):365-375. doi:10.1093/eurheartj/ehs218
94. Lindahl B, Eggers KM, Venge P, James S. Evaluation of four sensitive troponin

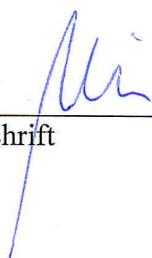
- assays for risk assessment in acute coronary syndromes using a new clinically oriented approach for comparison of assays. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(9):1859-1864. doi:10.1515/cclm-2013-0023
95. Kavsak PA, Xu L, Yusuf S, McQueen MJ. High-sensitivity cardiac troponin I measurement for risk stratification in a stable high-risk population. *Clin Chem.* 2011;57(8):1146-1153. doi:10.1373/clinchem.2011.164574
 96. Neumann JT, Sørensen NA, Schwemer T, et al. Diagnosis of Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Troponin I 1-Hour Algorithm. *JAMA Cardiol.* 2016;1(4):397-404. doi:10.1001/jamacardio.2016.0695
 97. Venge P, Johnston N, Lindahl B, James S. Normal Plasma Levels of Cardiac Troponin I Measured by the High-Sensitivity Cardiac Troponin I Access Prototype Assay and the Impact on the Diagnosis of Myocardial Ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(13):1165-1172. doi:10.1016/j.jacc.2009.05.051
 98. Lee KK, Noaman A, Vaswani A, et al. Prevalence, Determinants, and Clinical Associations of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients Attending Emergency Departments. *Am J Med.* 2019;132(1):110.e8-110.e21. doi:10.1016/j.amjmed.2018.10.002
 99. Thorsteinsdottir I, Aspelund T, Gudmundsson E, et al. High-sensitivity cardiac troponin i is a strong predictor of cardiovascular events and mortality in the ages-reykjavik community-based cohort of older individuals. *Clin Chem.* 2016;62(4):623-630. doi:10.1373/clinchem.2015.250811
 100. Defilippi CR, Herzog CA. Interpreting cardiac biomarkers in the setting of chronic kidney disease. *Clin Chem.* 2017;63(1):59-65. doi:10.1373/clinchem.2016.254748
 101. Cao TH. High-Sensitivity Cardiac Troponin and New-Onset Heart Failure. *JACC Hear Fail.* 2018;6(6):540-541. doi:10.1016/j.jchf.2018.03.007
 102. Maisel A, Mueller C, Adams K, et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(9):824-839. doi:10.1016/j.ejheart.2008.07.014
 103. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma Natriuretic Peptide Levels and the Risk of Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med.* 2004;350(7):655-663. doi:10.1056/NEJMoa031994
 104. Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J.* 2003;17(9):1105-1107. doi:10.1096/fj.02-0796fje
 105. Kragelund C, Grønning B, Køber L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2005;352(7):666-675. doi:10.1056/NEJMoa042330
 106. Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA, et al. Prognostic Value of B-Type Natriuretic Peptides in Patients With Stable Coronary Artery Disease. The PEACE Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(3):205-214. doi:10.1016/j.jacc.2007.03.038
 107. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: A resolute belief or an elusive link? *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(5):397-408. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.016

108. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, et al. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 2007;115(12):1528-1536. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.649939
109. Harb SC, Cook T, Jaber WA, Marwick TH. Exercise testing in asymptomatic patients after revascularization: Are outcomes altered? *Arch Intern Med*. 2012;172(11):854-861. doi:10.1001/archinternmed.2012.1355
110. Biener M, Giannitsis E, Kuhner M, et al. Prognostic Value of High-Sensitivity Cardiac Troponin T Compared with Risk Scores in Stable Cardiovascular Disease. *Am J Med*. 2017;130(5):572-582. doi:10.1016/j.amjmed.2016.11.028
111. Lindholm D, Lindbäck J, Armstrong PW, et al. Biomarker-Based Risk Model to Predict Cardiovascular Mortality in Patients With Stable Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(7):813-826. doi:10.1016/j.jacc.2017.06.030

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, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. 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.“

Hannover, 05.07.21
Ort, Datum



Unterschrift