

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
am Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Hochsensitives Troponin in Diagnostik, Risikostratifizierung
und Prognose bei Patienten mit akuten kardiovaskulären
Erkrankungen in der Notaufnahme

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Benjamin Karow

aus Friedberg

Datum der Promotion: 30.05.2015

Inhaltsverzeichnis

1	ABSTRACT	6
1.1	Abstract (Englisch)	6
1.2	Abstract (Deutsch).....	7
2	EINLEITUNG.....	8
2.1	Stellenwert von Biomarkern bei akuten kardiovaskulären Erkrankungen	8
2.2	Patienten mit kardiovaskulären Symptomen	10
2.3	Patienten mit akutem Koronarsyndrom	12
2.3.1	STEMI	12
2.3.2	NSTE-ACS.....	13
2.3.2.1	NSTEMI.....	13
2.3.2.2	Instabile Angina pectoris.....	15
2.3.3	Kardiale und nichtkardiale Erkrankungen anderer Genese.....	16
2.4	Pathophysiologie des akuten Myokardinfarkts	17
2.5	Troponine – Aufbau und Funktion	19
2.6	Konventionelle Troponine in Diagnostik, Risikostratifizierung und Prognostik	21
2.6.1	Diagnostik	21
2.6.2	Risikostratifizierung	21
2.6.3	Prognostik	22
2.7	Hochsensitive kardiale Troponine in Diagnostik, Risikostratifizierung und Prognostik	23
2.7.1	Diagnostik	23
2.7.2	Risikostratifizierung	25
2.7.3	Prognostik	26
2.8	Fragestellung	37
2.8.1	Diagnostik	37
2.8.2	Risikostratifizierung	38
2.8.3	Prognostik	38
3	STUDIENPOPULATION, MATERIAL UND METHODEN.....	39
3.1	Studienplanung und Ethik	39
3.2	Studiendesign	40

Inhaltsverzeichnis

3.3	Studienkollektiv	40
3.4	Vergleichskollektiv	41
3.5	Studienablauf	42
3.5.1	Einschluss	42
3.5.2	Dokumentation	42
3.5.2.1	Einheitliche Standards zur Dokumentation	42
3.5.2.2	Dokumentation der Daten des Vergleichskollektivs	42
3.5.2.3	Dokumentation der Daten des Studienkollektivs	42
3.5.3	Materialgewinnung	44
3.5.4	Diagnosen	45
3.5.5	Follow-Up	46
3.6	Monitoring	46
3.7	Biomarkerbestimmung	47
3.7.1	Probenverarbeitung	47
3.7.2	Hochsensitive Troponinbestimmung	47
3.7.2.1	Messgerät	47
3.7.2.2	Testprinzip	47
3.7.3	Erhöhte hochsensitive Troponinwerte	48
3.8	Statistische Auswertung	49
4	ERGEBNISSE	51
4.1	Patientencharakteristika	51
4.1.1	Basisinformationen und klinische Daten des gesamten Kollektivs	51
4.1.2	Basisinformationen und klinische Daten der Patientensubgruppen mit erhöhten und normwertigen hs cTn Werten	51
4.1.3	Verteilung der Hauptdiagnosen im gesamten Patientenkollektiv	55
4.1.4	Verteilung der Hauptdiagnosen in den Subgruppen mit erhöhten und normwertigen hs cTn Werten	55
4.1.5	Outcome im Gesamtkollektiv	56
4.1.6	Outcome in den Patientengruppen mit erhöhten und normwertigen hs cTn Werten	57
4.2	Diagnostik	58
4.2.1	Basisdaten zur Diagnostik	58
4.2.2	Hs cTnI Werte bei verschiedenen Hauptdiagnosen	58

Inhaltsverzeichnis

4.3	Risikostratifizierung	61
4.3.1	Basisdaten zur Risikostratifizierung	61
4.3.2	Risikostratifizierung in den Patientensubgruppen mit erhöhten und normwertigen hs cTnI Werten	62
4.3.3	Risikostratifizierung in weiteren Patientensubgruppen	63
4.3.4	Risikostratifizierung bei rehospitalisierten und nicht rehospitalisierten Patienten	63
4.3.5	Risikostratifizierung bei überlebenden und verstorbenen Patienten	64
4.4	Prognostik	65
4.4.1	Basisdaten zur Prognostik	65
4.4.2	Rehospitalisierung im Gesamtkollektiv	66
4.4.3	Rehospitalisierung in den Patientensubgruppen mit erhöhten und normwertigen hs cTn Werten	69
4.4.4	Rehospitalisierung in weiteren Patientensubgruppen	70
4.4.5	Mortalität im Gesamtkollektiv	72
4.4.6	Mortalität in den Patientensubgruppen mit erhöhten und normwertigen hs cTn Werten	75
4.4.7	Mortalität in den Subgruppen der rehospitalisierten und nicht rehospitalisierten Patienten	76
4.4.8	Mortalität in weiteren Patientensubgruppen	77
4.4.9	Prognostische Wertigkeit des hs cTnI Assays im Vergleich mit dem konventionellen cTnI Assay hinsichtlich der Mortalität	79
5	DISKUSSION	81
5.1	Diskussion der Methoden	81
5.1.1	Studiendesign und Studienablauf	81
5.1.1.1	Studienkollektiv	81
5.1.1.2	Vergleichskollektiv	81
5.1.1.3	Materialgewinnung	81
5.1.1.4	Follow-Up	82
5.1.2	Biomarkerbestimmung	82
5.1.2.1	Erhöhte hochsensitive Troponinwerte	82
5.2	Diskussion der Ergebnisse	82
5.2.1	Zusammenfassung	82

Inhaltsverzeichnis

5.2.2	Patientencharakteristika	83
5.2.3	Diagnostik	84
5.2.4	Risikostratifizierung	86
5.2.5	Prognostik	87
5.2.5.1	Prognostik einer erneuten Hospitalisierung	88
5.2.5.2	Prognostik der Mortalität.....	89
5.3	Allgemeine Limitationen der BIC-2-Studie.....	92
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	93
7	LITERATURVERZEICHNIS	95
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	106
9	ANHANG	109
9.1	Eidesstattliche Versicherung	109
9.2	Lebenslauf.....	110
9.3	Danksagung	111

1 Abstract

1.1 Abstract (*Englisch*)

Highly sensitive troponin for diagnosis, risk stratification and prognosis in patients presenting with cardiovascular symptoms to the emergency department

Introduction: Current ESC guidelines recommend serial measurements of cardiac troponin for the diagnosis of NSTEMI. In terms of risk stratification and prognosis in patients with ACS cardiac troponin is integrated as one prognostic variable into the GRACE-Risk-Score. Recently a new generation of highly sensitive troponin assays has been developed, which seems to improve the diagnosis of acute myocardial infarction (AMI). However, currently only few data is available regarding the question whether the high-sensitivity assays might improve risk stratification and prognosis in patients with ACS. The objective of the BIC-2-Study is to show if high-sensitively measured Troponin I has a clinical value in risk stratification and prognosis in patients presenting with cardiovascular symptoms to the emergency department.

Methods: We enrolled 537 patients with the cardiovascular chief complaints chest pain and dyspnoea. Blood samples were obtained at admission to the emergency department. After a period of 90 days the primary endpoints rehospitalisation and death were assessed via a telephone follow-up. Highly sensitive troponin I (hs cTnI) levels were analysed by a prototype of the Abbott ARCHITECT[®] STAT hs cTnI Assay. Elevated hs cTnI levels were defined as above the 99th percentile (=23,72 pg/ml) of a healthy population of Charité employees.

Results: BIC-2-Study patients who were rehospitalised or died in the follow-up period had initially significant higher hs cTnI levels compared to patients without any endpoint. Subgroup analysis revealed that also non-AMI patients who were rehospitalised or died in the follow-up period showed significantly higher hs cTnI levels in the first blood draw. Comparing the high-sensitivity assay to a contemporary standard assay used in the emergency department, a better prognostic value for the hsTnI assay was shown in survival analysis with the highest mortality in patients with a normal result for conventional cTn and an elevated result for hs cTnI.

Conclusion: Compared to the conventional cTn assay, the hs cTnI assay showed a better prognostic value, since the mortality in the follow-up period could be predicted more precisely, particularly in the group of non-AMI patients presenting to the emergency department with initially elevated hs cTnI levels. Thus elevated hs cTnI levels can be a sign of cardiac effects of several diseases. In future the medical focus should be broadened to the group of non-AMI patients in order to establish a more evidence-based treatment and decrease the mortality in these patients.

1.2 Abstract (Deutsch)

Hochsensitives Troponin in Diagnostik, Risikostratifizierung und Prognose bei Patienten mit akuten kardiovaskulären Erkrankungen in der Notaufnahme

Einleitung: Nach den aktuellen ESC-Leitlinien spielen kardiale Troponine die zentrale Rolle bei der Diagnostik eines NSTEMI. Auch in der Risikostratifizierung und Prognostik von ACS-Patienten haben kardiale Troponine als eine Variable des GRACE-Risk-Scores eine wichtige Funktion. Kürzlich wurde eine neue Generation von hochsensitiven Troponin-Assays entwickelt, welche eine neuartige Sensitivität aufweisen und dadurch die Infarkt-Diagnostik verbessern. Es liegen jedoch bisher nur wenige Daten zur Fragestellung vor, ob die hs Assays auch in der Risikostratifizierung und in der Prognostik von ACS-Patienten Vorteile bringen. Das Ziel der BIC-2-Studie ist daher, weitere Daten zum klinischen Nutzen von hs cTnI sowie zur Wertigkeit von hs cTnI in der Prognostik bei Patienten mit akuten kardiovaskulären Symptomen in der Notaufnahme hervorzubringen.

Methoden: Es wurden 537 Patienten mit den kardiovaskulären Leitsymptomen Brustschmerz und Dyspnoe eingeschlossen. Von ihnen wurden bei der initialen Vorstellung in der Notaufnahme klinische Daten gewonnen und Blutproben entnommen. Nach 90 Tagen erfolgte ein Follow-Up mit telefonischer Nachbefragung hinsichtlich der primären Endpunkte Rehospitalisierung und Tod. Die hs cTnI Werte wurden mit dem ARCHITECT® STAT hs cTnI Assay der Firma Abbott bestimmt. Als erhöhte Werte wurden hs cTnI Werte oberhalb der 99. Perzentile (23,72 pg/ml) einer gesunden Population von 300 Charité-Mitarbeitern definiert.

Ergebnisse: In der BIC-2-Studie wiesen im Follow-Up rehospitalisierte und verstorbene Patienten bereits in der initialen Messung signifikant höhere hs cTnI Werte auf. In Subgruppenanalysen zeigte sich, dass rehospitalisierte Nicht-AMI-Patienten bereits initial signifikant höhere hs cTnI Werte hatten als nicht rehospitalisierte Probanden. Auch verstorbene Nicht-AMI-Patienten hatten bereits in der anfangs erfolgten Messung signifikant höhere hs cTnI Werte als überlebende Probanden. Im Vergleich des hs cTnI Studien-Assays mit dem während des Studienzeitraums klinisch eingesetzten, konventionellen Assay zeigte sich tendenziell eine höhere prognostische Wertigkeit des hs cTnI Assays. Die Patientengruppe mit nach konventioneller Bestimmung normwertigen Troponinwerten und nach hs Messung erhöhten Werten wies die höchste Mortalitätsrate auf.

Schlussfolgerungen: Der hs cTnI Assay wies tendenziell eine höhere prognostische Wertigkeit auf als der konventionelle Troponin-Assay, da er die Mortalität im Follow-Up-Zeitraum präziser vorhersagen konnte. Insbesondere in der Nicht-AMI-Patienten-Gruppe wiesen bereits initial in der Notaufnahme erhöhte hs cTnI Werte auf ein größeres Risiko für Rehospitalisation oder Mortalität hin. Erhöhte hs cTnI Werte zeigen offenbar eine vorliegende Herzbeteiligung einer Erkrankung an. Zukünftig sollte der therapeutische Fokus daher auch auf die Nicht-AMI-Patientengruppe ausgeweitet werden, um auch hier durch ein möglichst standardisiertes, evidenzbasiertes Vorgehen die Mortalitätsrate zu senken.

2 Einleitung

2.1 Stellenwert von Biomarkern bei akuten kardiovaskulären Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind derzeit die häufigste Todesursache in industrialisierten Ländern – und insgesamt betrachtet auch weltweit. Selbst in Entwicklungsländern scheinen die kardiovaskulären Erkrankungen in der Liste der häufigsten Todesursachen weiter aufzuholen. Prognosen zufolge soll diese Entwicklung bis zum Jahr 2020 andauern (12).

Zu einer leitliniengerechten Diagnostik bei Patienten, bei denen die Verdachtsdiagnose Akutes Koronarsyndrom (ACS) gestellt wird, gehört im Anschluss an die Anamnese und die körperliche Untersuchung neben einem Elektrokardiogramm (EKG) und der Bestimmung von Blutbild, Elektrolyten und Nierenretentionsparametern auch die Bestimmung von Biomarkern (3, 4, 75).

Biomarker sind definiert als „Kennwert, der objektiv gemessen wird und der als Indikator für einen normalen biologischen bzw. pathologischen Prozess oder als Reaktion auf eine pharmakologische Intervention evaluierbar ist“ (frei übersetzt nach 11). Bei Patienten mit akuten kardiovaskulären Symptomen kommen verschiedene Biomarker zum Einsatz: Am häufigsten werden kardiale Troponine (cTnI und cTnT), Kreatinkinase (CK), Kreatinkinase Muscle Brain (CK-MB), Myoglobin sowie natriuretische Peptide (BNP, NT-pro-BNP) bestimmt (13, 60).

Bei ACS-Patienten, bei denen ein ST-Elevations-Myokard-Infarkt (STEMI) mit Hilfe eines EKGs ausgeschlossen werden konnte, kann eine Erhöhung der Biomarker CK-MB und Troponin auf eine Zellschädigung des Myokards hinweisen. Aus diesem Grund spielen die konventionellen Troponine bereits die zentrale Rolle bei der Diagnose eines Nicht-ST-Elevations-Myokard-Infarkts (NSTEMI) (3, 75). In diesem Bereich könnte durch den Einsatz von hochsensitiven (hs) kardialen Troponin-Assays möglicherweise die Infarkt Diagnostik weiter verbessert werden und zukünftig die korrekte Diagnostik eines akuten Myokardinfarktes (AMI) bereits wenige Stunden nach der Aufnahme möglich sein (23, 24).

Biomarker können aber nicht nur einen Beitrag zur Diagnostik leisten, sondern auch zur Risikostratifizierung und Prognostik bei Patienten mit akuten kardiovaskulären Symptomen hilfreich sein (11, 75).

Einleitung

Risikostratifizierung könnte definiert werden als Abschätzung des individuellen Risikoprofils eines Patienten für ein nachfolgendes Event oder Tod unmittelbar in der Akutsituation beim ersten medizinischen Kontakt / First Medical Contact (FMC). Dies geschieht durch den behandelnden Arzt unter Einbeziehung verschiedener medizinischer Parameter und bezieht sich dabei hauptsächlich auf die ersten Stunden nach einem akuten Ereignis (3). Einerseits gewinnt die Risikostratifizierung bei ACS-Patienten zunehmend an Bedeutung und findet sich durch die Etablierung des GRACE-Risk-Scores (Global Registry of Acute Coronary Events) auch in den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) wieder (3). Andererseits erweist sich in der Akutsituation die Ermittlung des individuellen Risikoprofils der ACS-Patienten, auch unter Einbezug der Troponinwerte, spezieller Risikoscores wie z. B. des TIMI-Risk-Scores (Thrombolysis In Myocardial Infarction) oder anderer prädiktiver Variablen wie bspw. Alter, arterielle Hypertonie sowie bekannte ischämische Herzkrankheit, oft als recht schwierig (30, 49). Da die Entscheidung über Aufnahme oder Entlassung jedoch in der Notaufnahme fällt, wäre eine präzise Risikostratifizierung zu diesem Zeitpunkt von großer Bedeutung für den Patienten und für die weiterbehandelnden Kollegen.

Prognostik könnte definiert werden als Abschätzung des individuellen Risikoprofils eines Patienten für ein nachfolgendes Event oder Tod während einer medizinischen Behandlung sowie für den Zeitraum nach der Entlassung. Durch die Berücksichtigung der schon frühzeitig erfolgten Risikostratifizierung und weiterer medizinischer Parameter kann die Prognose durch die behandelnden Ärzte eingeschätzt werden und bietet eine Orientierung für die anschließenden Tage, Monate oder Jahre (3). Eine Studie zum Einsatz von prognostischen Parametern bei ACS-Patienten zeigte, dass durch deren Berücksichtigung bei der Vorhersage der kardialen Ischämiewahrscheinlichkeit die frühzeitige Triagierung der Patienten in der Notaufnahme deutlich verbessert werden konnte. Hierbei wurden in der Akutsituation Parameter wie Alter, Geschlecht, Brustschmerzen als Leitsymptom, Zustand nach AMI, Verwendung von Nitro-Spray sowie EKG-Veränderungen berücksichtigt (48). Außerdem findet sich seit 2011 mit der Verwendung des GRACE-Risk-Scores erstmals auch ein prognostisches Element in den aktuellen ESC-Leitlinien zum Nicht-ST-Elevations-ACS (NSTEMI-ACS), welches aus der Akutphase heraus versucht, die hospitale und sechsmonatige Mortalitätsrate vorherzusagen, und sich dabei mit seinen Variablen u.a. auch auf Biomarker, hierbei vor allem auf die Troponine, stützt (3, 55).

Zur prognostischen Wertigkeit von konventionellen Troponinmessungen liegen bereits umfangreiche Daten vor, die belegen, dass sie zur Vorhersage von Major Adverse Cardiac Events (MACE) wie auch zur Vorhersage der Mortalität herangezogen werden können (32, 38). Im Gegensatz dazu ist die prognostische Bedeutung der neuartigen hochsensitiven Messverfahren der kardialen Troponine derzeit noch nicht abschließend geklärt. Insbesondere zur Frage nach dem prognostischen Stellenwert von hochsensitiven Troponinwerten bei Patienten mit akuten kardiovaskulären Symptomen in der Notaufnahme liegen bisher kaum Daten vor.

2.2 Patienten mit kardiovaskulären Symptomen

Der Begriff „Kardiovaskuläres Symptom“ umschreibt einen Symptomkomplex, der sich auf Erscheinungen bei Krankheiten des Herzens oder des Herz-Kreislauf-Systems bezieht. Gewöhnlich treten bei Funktionsstörungen des Herzens Brustschmerzen oder Brustenge (Angina pectoris), Herzrasen (Tachykardie), Herzrhythmusstörungen (Palpitationen), Luftnot (Dyspnoe), Übelkeit oder Erbrechen auf. Die Symptome Brustschmerzen und Luftnot werden auch als Leitsymptome für kardiovaskuläre Erkrankungen bezeichnet (1).

Das häufigste Symptom, mit dem sich kardiovaskuläre Notfallpatienten in der Notaufnahme vorstellen, sind Brustschmerzen. Die anderen Symptome sind seltener mit einem akuten kardiovaskulären Geschehen wie z. B. einem AMI assoziiert (2).

Epidemiologisch betrachtet machen Patienten, die sich mit dem Hauptsymptom nichttraumatische Brustschmerzen in einer urbanen Notaufnahme in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) vorstellen, ca. 2,5 % des gesamten Patientenaufkommens aus (8). Von allen Brustschmerzpatienten werden dort in etwa ein Drittel mit der Diagnose ACS hospitalisiert, ein AMI wird allerdings nur bei ca. 10 % der hospitalisierten Brustschmerzpatienten diagnostiziert (8).

Die Prävalenz des AMI in der gesamten Gruppe von Brustschmerzpatienten wird für eine urbane US-amerikanische Notaufnahme mit etwa 4 % angegeben (8). Dass diese Zahlen aber sehr unterschiedlich ausfallen können, zeigen Erhebungen aus zwei deutschen Notaufnahmen der Charité Universitätsmedizin Berlin (Virchow-Klinikum und Benjamin-Franklin-Klinikum) über einen Zeitraum von einem Jahr, wobei zu erwähnen ist, dass eine der beiden Notaufnahmen nur konservative Patienten aufnimmt. Es stellten sich von Februar 2009 bis Februar 2010 insgesamt 34.333 Patienten vor,

Einleitung

davon 11,5 % mit Brustschmerzen als Leitsymptom. Die Prävalenz der AMI-Patienten innerhalb der Gruppe der Brustschmerzpatienten betrug in dieser Arbeit 21,4 % (59).

Die Enddiagnosen von Patienten, die sich mit Brustschmerzen als Leitsymptom in zehn städtischen US-amerikanischen Notaufnahmen vorstellten (2) bzw. in einer urbanen US-amerikanischen Notaufnahme auf Grund von akuten kardiovaskulären Symptomen hospitalisiert wurden (8), sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt (2, 8).

Diagnose	Anteil an der Pat.-Gruppe mit Leitsymptom BS (in %)
Kardiale Brustschmerzen nichtischämischer Genese	33 %
Instabile Angina pectoris	21 %
Muskuloskeletales Syndrom	16 %
Nichtkardiale Brustschmerzen anderer Genese	11 %
Gastrointestinale Ursachen	10 %
Akuter Myokardinfarkt	10 %

Tabelle 1: Anteile der Enddiagnosen in der Patientengruppe mit dem Leitsymptom Brustschmerz (BS) in einer Multicenterstudie von zehn US-amerikanischen Notaufnahmen (in %) (2).

Diagnose	Anteil an der hospitalisier-ten Patientengruppe (in %)
Akuter Myokardinfarkt	11 %
Angina pectoris / Koronare Herzkrankheit	22 %
Kardiale Brustschmerzen nichtischämischer Genese	14 %
Aortendissektion	0,5 %
Lungenarterienembolie (LAE)	0,5 %
Nichtkardiale Brustschmerzen anderer Genese	29 %
Pulmonale Ursachen anderer Genese (als LAE)	11 %
Gastrointestinale Ursachen	2 %
Andere Erkrankungen	10 %

Tabelle 2: Anteile der Enddiagnosen der Patienten, die sich mit akuten kardiovaskulären Symptomen in einer urbanen Notaufnahme in den USA vorstellen und hospitalisiert werden (in %) (8).

Das Ergebnis der Risikostratifizierung bei Patienten mit akuten kardiovaskulären Symptomen ist, in Abhängigkeit von individuellen Risikofaktoren, unterschiedlich und die Einteilung in der Akutsituation gestaltet sich teilweise recht schwierig (49). Es ist jedoch in der Mehrheit der Fälle möglich, die Patienten in eine Gruppe mit erhöhtem Risiko und eine Gruppe mit niedrigerem Risiko einzuteilen. Hierbei spielt insbesondere die Einbeziehung der Troponinwerte der Patienten eine große Rolle, da Troponine den stärksten Indikator für den Auftritt von MACE darstellen. Sollten die konventionellen Troponinwerte bei Patienten mit akuten kardiovaskulären Symptomen erhöht sein, hat dies die Einstufung in eine Hochrisikogruppe zur Folge (30). Dies gilt auch, wenn im Verlauf der Hospitalisierung ein ACS ausgeschlossen werden konnte (49). Es stellt sich hier die Frage, ob die Risikostratifizierung in der Akutsituation durch eine initiale Messung von hochsensitiven Troponinen weiter verbessert werden könnte.

2.3 Patienten mit akutem Koronarsyndrom

Der Begriff „Akutes Koronarsyndrom“ beschreibt eine notfallmedizinische Arbeitsdiagnose und umfasst mehrere Enddiagnosen: Zuerst erfolgt die Unterteilung in STEMI und NSTEMI-ACS. Beim NSTEMI-ACS wird weiterhin unterschieden in NSTEMI und instabile Angina pectoris (UA) (3, 75).

2.3.1 STEMI

Der STEMI ist definiert als akuter Brustschmerz mit (> 20 min) anhaltender ST-Elevation im 12-Kanal-EKG (3, 75) und geht häufig mit reziproken (spiegelbildlichen) ST-Senkungen einher (75). Dieser Infarkttyp ist in der Regel mit einem Anstieg der herzspezifischen Biomarker vergesellschaftet und erfordert schnellstmöglich eine Revaskularisations-Therapie, da meistens eine große Koronararterie verschlossen ist (75). Als Zielvorgabe ist nach den aktuellen ESC-Leitlinien (3, 75) eine Zeit von weniger als zwei Stunden vom FMC bis zur Dilatation (bspw. durch einen Ballon) des Koronargefäßes mittels Herzkatheter (perkutane koronare Intervention / PCI) anzustreben (FMC to Balloon Time). Außerdem sollte eine adäquate medikamentöse Therapie erfolgen. Die prä-hospitale Letalität ist gerade in den ersten Stunden nach Beginn des STEMI besonders hoch, da die Gefahr von Kammerflimmern besteht, was einem Herzstillstand und damit einer Reanimationssituation entspricht (4).

Einleitung

Die durchschnittliche in-hospitale Mortalität ging laut einer Meta-Analyse bereits von 29 % in den 1960er Jahren auf 21 % in den 70er Jahren und auf 16 % in den 80er Jahren zurück (33) und konnte laut einer US-amerikanischen Studie während der 90er Jahre weiter reduziert werden (34). Durch die Verbesserung der Transportstrategien und Einführung der Reperfusionstechnik konnte die frühe in-hospitale und die post-hospitale 90-Tages-Mortalität nach der Jahrtausendwende auf aktuell 5-8 % gesenkt werden (5, 6). Nach sechs Monaten lag die Mortalitätsrate im Jahr 2004 in etwa bei 13 % (7).

2.3.2 NSTEMI-ACS

Alle ACS-Patienten, bei denen ein STEMI mit Hilfe eines EKGs ausgeschlossen werden konnte, werden vorerst als NSTEMI-ACS klassifiziert. Auch der Begriff NSTEMI-ACS beschreibt eine notfallmedizinische Arbeitsdiagnose, die weitere Enddiagnosen umfasst. Es wird hierbei in NSTEMI und instabile Angina pectoris unterteilt (3, 75).

2.3.2.1 NSTEMI

Der NSTEMI ist als langanhaltendes (> 20 min) oder zyklisch wiederkehrendes Brustschmerzereignis ohne begleitende ST-Strecken-Hebung im 12-Kanal-EKG, jedoch mit erhöhten Troponinwerten definiert (3, 75). Die EKG-Veränderungen bestehen zumeist in anhaltenden oder auch nur vorübergehend auftretenden ST-Strecken-Senkungen, T-Wellen-Negativierungen bzw. abgeflachten T-Wellen, z. T. liegen aber auch gar keine EKG-Veränderungen vor (3). Patienten mit diesem Krankheitsbild zeigen häufig auch atypische Varianten oder haben gar keine Brustschmerzen. Deshalb stellt die Diagnose NSTEMI für Ärzte oft eine Herausforderung dar (3). Entscheidend bei der Diagnosefindung sind neben der Symptomatik und den EKG-Veränderungen die Troponinwerte des Patienten. Liegt eine Kombination aus Symptomatik oder EKG-Veränderung sowie zusätzlich ein erhöhter Troponinwert vor, ist die Diagnose NSTEMI gesichert (3, 75). In diesem Fall sollte in Abhängigkeit des Risikoprofils des Patienten entschieden werden, von welcher Therapie der größtmögliche Nutzen zu erwarten ist. Die Bandbreite der therapeutischen Möglichkeiten reicht von der Notfall-Perkutanen koronaren Intervention (PCI; < 2 Std.) über prolongierte invasive Therapieansätze (PCI innerhalb von 24 oder 72 Std.) bis hin zur konservativen medikamentösen

Einleitung

Therapie (3). Zur Objektivierung wird in den aktuellen ESC-Leitlinien die Verwendung eines Risiko-Scores (z. B. GRACE-Risk-Score) empfohlen (3, 55, 56). Der GRACE-Risk-Score schätzt unter Einbeziehung von verschiedenen Variablen, wie z. B. Alter, Blutdruck, glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und Troponinwerten, das Risiko für ein kurz- bis mittelfristiges Versterben bei Patienten mit akuten kardiovaskulären Symptomen ab. Abbildung 1 zeigt die einzelnen Variablen des GRACE-Risk-Scores wie auch die Ermittlung der individuellen Punktzahlen. Abbildung 2 zeigt die von der Gesamtpunktzahl abhängige in-hospitale und post-hospitale Mortalitäts-Wahrscheinlichkeit (3, 55).

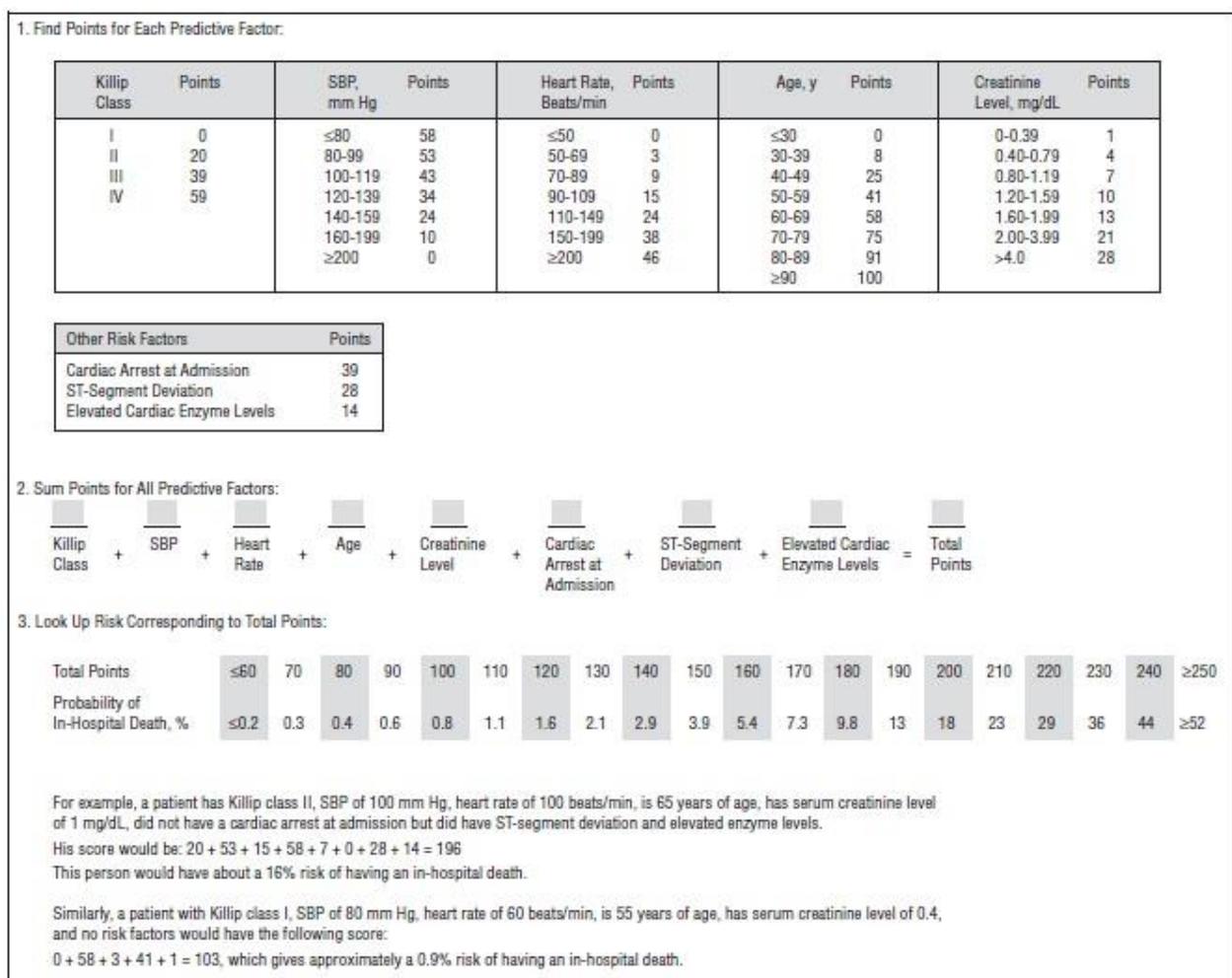


Abbildung 1: Die verschiedenen Variablen des GRACE-Risk-Scores und die Zusammensetzung der individuellen Punktzahlen bei Patienten mit akuten kardiovaskulären Symptomen (55). Die Killip-Klassifikation stellt eine Einteilung der Patienten anhand klinischer Zeichen einer akuten Herzinsuffizienz dar: Stadium I: Keine klinischen Symptome der Herzinsuffizienz; Stadium II: Rasselgeräusche und/oder Jugularvenenstauung; Stadium III: Lungenödem; Stadium IV: Kardiogener Schock (55).

Einleitung

Risk category (tertile)	GRACE risk score	In-hospital death (%)
Low	≤108	<1
Intermediate	109–140	1–3
High	>140	>3
Risk category (tertile)	GRACE risk score	Post-discharge to 6-month death (%)
Low	≤88	<3
Intermediate	89–118	3-8
High	>118	>8

Abbildung 2: Der GRACE-Risk-Score schätzt das in-hospitale und post-hospitale Mortalitätsrisiko von Patienten mit akuten kardiovaskulären Symptomen in Abhängigkeit von ihrer Gesamtpunktzahl ein und unterscheidet dabei jeweils drei Kategorien (3).

Die Mortalitätsrate des NSTEMI ist während der Akutphase geringer als die des STEMI, sie liegt laut multinationalen Erhebungen in 14 Ländern in-hospital ungefähr bei 3-6 % (7) und nach sechs Monaten etwa bei 12 % (7). Zu anderen Ergebnissen kam es in Deutschland bei Erhebungen von über 130.000 Patientendaten aus dem Register der Versicherten bei der Allgemeinen Ortskrankenkasse im Jahr 2008, wobei die gesamte Post-AMI-Mortalität in-hospital mit ca. 14 %, nach drei Monaten mit ca. 21 % und nach zwölf Monaten mit ca. 28 % angegeben wird (52).

2.3.2.2 Instabile Angina pectoris

Die UA ist durch neuartige Brustschmerzen (De novo Angina) und normwertige Troponinwerte definiert (3, 75). Die Symptomatik kann auch im Übergang von einer stabilen, kurz weilenden (< 15 min), belastungsabhängigen Angina in eine instabile, langanhaltende (> 20 min), nicht mehr nitrosensible Ruheangina oder in einer postinfarktösen Angina bestehen (3). Entscheidend sind neben den Symptomen und evtl. EKG-Veränderungen auch hier die Troponinwerte des Patienten. Eine Kombination aus Symptomen oder EKG-Veränderungen führt zusammen mit nicht erhöhten, also

normwertigen Troponinwerten zur Diagnosestellung (3, 75). Als therapeutische Optionen sind laut den aktuellen ESC-Leitlinien je nach Risikoeinschätzung eine interventionelle wie auch eine konservative medikamentöse Therapie möglich. Auch hier wird der Einsatz eines Risiko-Scores (z. B. GRACE-Risk-Score) empfohlen (3). Die Mortalitätsrate bei Patienten mit instabiler Angina pectoris liegt in-hospital etwa bei 2-3 % und nach sechs Monaten ungefähr bei 6-7 % (7).

2.3.3 Kardiale und nichtkardiale Erkrankungen anderer Genese

Die kardialen und nichtkardialen Enddiagnosen ergeben sich in der Regel, wenn Patienten mit Verdacht auf instabile Angina pectoris keine Troponinerhöhung entwickeln und daher weitere Differentialdiagnosen abgeklärt werden müssen (3). Insgesamt gesehen sind diese Diagnosen vielfältig und wurden bereits in Kapitel 2.2 dargestellt.

Zusammenfassend ergab sich in einer US-amerikanischen Multicenterstudie, in der sich über 10.000 Patienten mit akuten kardiovaskulären Symptomen in zehn US-amerikanischen Notaufnahmen vorstellten, folgendes Ergebnis: Bei zwei Dritteln dieser Brustschmerzpatienten konnte ein ACS und damit ein AMI ausgeschlossen werden. Etwa die Hälfte dieser Nicht-ACS-Brustschmerzpatienten (ca. ein Drittel der Gesamtpopulation) erhielten als Enddiagnose eine kardiale Erkrankung nichtischämischer Genese, die andere Hälfte (ebenfalls ca. ein Drittel der Gesamtpopulation) sogar eine komplett nichtkardiale Erkrankung (2).

Viele der Brustschmerzpatienten mit einer nichtkardialen Erkrankung als finale Diagnose werden nach kurzer Zeit wieder aus der Notaufnahme entlassen. Unter den vermeintlich als gesund entlassenen Patienten fanden sich in einer US-amerikanischen Multicenter-Studie aber auch fehlerhafte Diagnosen. Bei ca. 2 % der als gesund entlassenen Patienten konnte in der Nachbetrachtung ein AMI, bei weiteren etwa 2 % eine UA nachgewiesen werden (1).

Die Risikostratifizierung spielt daher bei dieser vermeintlich gesunden Patientengruppe eine wichtige Rolle, da in dem Fall der Entlassung bereits in der Notaufnahme eine Entscheidung getroffen werden muss, inwieweit diese Patienten zukünftig ärztlich nachkontrolliert werden sollten. Durch eine frühzeitige Triagierung der Patienten in der Akutsituation unter der Berücksichtigung von prognostischen Parametern wie Alter, Brustschmerzen als Leitsymptom, EKG-Veränderungen oder neuerdings des GRACE-Risk-Scores kann nicht nur die Hospitalisierungsrate gesenkt (48), sondern auch die

ärztliche Nachkontrolle intensiviert werden (3). Da bei diesen Nicht-ACS-Brustschmerzpatienten ohnehin eine Troponinmessung zum AMI-Ausschluss durchgeführt wird, ist von großem Interesse, ob die neuen hochsensitiven Troponine in dieser Patientengruppe eine prognostische Bedeutung besitzen.

2.4 Pathophysiologie des akuten Myokardinfarkts

Ein AMI zeichnet sich pathophysiologisch durch eine akut eintretende Thrombosierung eines herzversorgenden Blutgefäßes aus. Diese Thrombosierung entsteht in den meisten Fällen nach einer plötzlichen Plaque-Ruptur in der Arterienwand, die wiederum auf dem Boden einer vorbestehenden Arteriosklerose geschieht. In der Folge kommt es zu einer kritischen, evtl. sogar lebensbedrohlichen Minderperfusion des Myokards. Wird die Durchblutung nicht schnellstmöglich wiederhergestellt, kann es zu sämtlichen Folgeerscheinungen von Herzrhythmusstörungen über akute Herzinsuffizienz bis zum Herzstillstand kommen (3, 75).

In den meisten Fällen ist eine Arteriosklerose der Koronargefäße, die sogenannte koronare Herzkrankheit (KHK), die Ursache eines AMI. Arteriosklerose entsteht über viele Jahre hinweg durch eine komplexe Interaktion zwischen vorbestehenden Risikofaktoren wie z. B. Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus sowie Veränderungen der Arterienzellwand und deren zellulären Messengern: Hierbei kommt es zu Schädigungen der Endothelzellen und einer Ausschüttung von proinflammatorischen und chemotaktischen Zytokinen, die zu einer Leukozytenmigration ins Zellinnere führen. Die Leukozyten kommunizieren über Mediatoren mit den arteriellen Muskelzellen und erzeugen einerseits eine Faserproliferation, d. h. einen Zuwachs an Extrazellulärmatrix, andererseits eine Verlagerung der Muskelfasern von der Tunica media in die Tunica intima (9). Eine Zunahme der Extrazellulärmatrix führt zu einer erhöhten Bindung, längeren Verweildauer und letztendlich zur Akkumulation von Lipoproteinen und damit zu einer Verstärkung von oxidativen Prozessen in der Tunica intima. Diese Vorgänge verstärken die entzündlichen Prozesse innerhalb der Endothel- und Muskelzellen, die Läsion vergrößert sich, eine Kalzifikation kann einsetzen und Apoptosevorgänge kommen regelmäßig vor. Oftmals dehnt sich die so entstandene Plaque weiter aus und bildet einen lipidreichen, nekrotischen Kern aus. Wenn eine solche Plaque instabil wird und rupturiert, kommt es einerseits zur Plättchenaggregation in Form eines Thrombus und

Einleitung

andererseits zum Einsetzen der Koagulation, da auch eine Gewebeerletzung vorliegt. Dies kann zur Ausbildung einer Gefäß-Stenose oder sogar zur kompletten Thrombosierung der Arterie bzw. der peripheren Gefäße führen, was dann einem AMI entspricht (9).

Durch die Verlegung des Blutgefäßes im Rahmen eines AMI und der Perfusionsstörung der nachgeschalteten Myokardmuskulatur kommt es dort zu einem akuten Sauerstoffmangel. Die Muskelzellen sind folglich nicht mehr in der Lage, die aerobe Glykolyse durchzuführen, und stellen ihren Zellstoffwechsel auf anaerobe Energiegewinnung um. Dies reduziert die Adenosintriphosphat-Bildung (ATP) in der Herzmuskulatur erheblich und führt auf Grund der Laktaterhöhung zu einer intrazellulären Azidose (10). In der Folge kann es zu Ionenverschiebungen und einer gestörten Herzmuskel-Kontraktion kommen, was die Basis für Herzrhythmusstörungen, insbesondere für ventrikuläre Arrhythmien darstellt. Des Weiteren kommt es auf molekularer Ebene bei länger anhaltender Ischämie der Myokardiozyten (> 20-30 min) zur vermehrten Entstehung und Akkumulation von toxischen Sauerstoffspezies und freien Radikalen, die wiederum die Phospholipide der Zellmembran angreifen und zu einer Membranstabilität führen. Nun werden vermehrt intrazelluläre Bestandteile der Kardiomyozyten ins Blut freigesetzt, die Elektrolytverschiebungen und ATP-Verluste erhöhen sich und bei größeren Läsionen der Zellwand wird die Apoptose eingeleitet. Je nach Ausmaß der Myokard-Nekrose wird die Myokardmuskulatur abgebaut und in einem anschließenden Heilungsprozess (Remodeling) durch kollagenes Bindegewebe ersetzt (10).

In den Phasen der Membranstabilität und der Zellyse werden neben einer Vielzahl an intrazellulären Substanzen auch Troponine freigesetzt. Diese Biomarkerausschüttung ist nach einigen Stunden im peripheren Blut nachweisbar (15, 78).

Der erste Troponin-Immuno-Assay zum Nachweis dieses Proteinkomplexes wurde im Jahr 1989 entwickelt und bald darauf in die klinische Diagnostik eingeführt (62). Im Jahr 2000 wurde in den ESC-Leitlinien eine neue AMI-Definition formuliert, die neben der Symptomatik und den EKG-Veränderungen auch die Troponine als Biomarker bei der Diagnostik berücksichtigt und diese mit der CK-MB gleichstellt (67). Seit dem Jahr 2004 werden etwa 84 % der AMI-Patienten mit Hilfe der Bestimmung von Troponinwerten diagnostiziert. Im Vergleich dazu waren es im Jahr 1999 nur ca. 53 %. Dies zeigt die breite Akzeptanz der Troponine in der AMI-Diagnostik, denn diese Zahlen haben sich seitdem offenbar auf diesem Niveau stabilisiert (31).

2.5 Troponine – Aufbau und Funktion

Troponine sind ein Proteinkomplex, der aus drei Untereinheiten besteht und in Myozyten vorkommt. Die kardialen (c) Troponine (Tn) haben die Bezeichnung Troponin I (cTnI), Troponin T (cTnT) und Troponin C (cTnC). Hinsichtlich TnI und TnT existieren für jeden Muskeltyp gewebespezifische Isoformen, von TnC allerdings nicht. Gesichert scheint derzeit, dass Troponine über Kalzium die Muskelkontraktion aktivieren. Es wird daher vermutet, dass sie generell eine wichtige Rolle bei der Kalziumregulation während der Muskelkontraktion spielen (14). Abbildung 3 zeigt eine Darstellung der molekularen Kernstruktur des menschlichen kardialen Troponins (14).

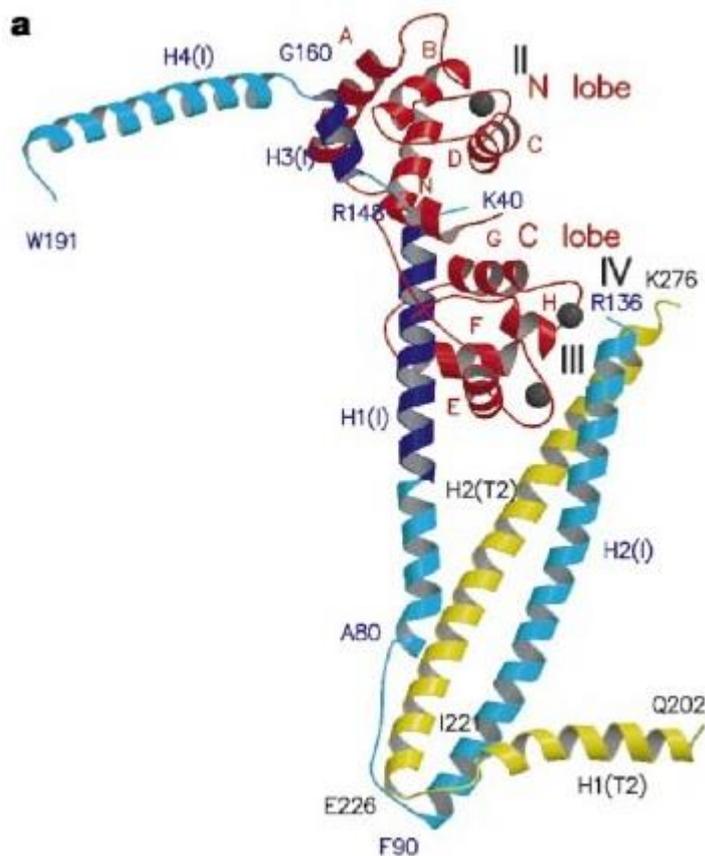


Abbildung 3: Kristallstruktur des Troponin-Kernbereichs. TnC und TnT sind rot und gelb gefärbt, TnI ist hellblau markiert. Die dunkelblauen Abschnitte sind Verbindungsstrukturen zwischen TnI und TnC (14).

Der größte Anteil der Troponine (ca. 95 %) ist über Tropomyosin an die Actin-Filamente des Sarkomers der Kardiomyozyten gebunden. Ein kleiner Teil der Troponine (3-8 %) liegt wahrscheinlich im löslichen Zytoplasmapool vor. Bei irreversibler ischämischer Schädigung der Kardiomyozyten kommt es zuerst zu einer plötzlichen Freisetzung des

Einleitung

Zytoplasmapools, gefolgt von einer durch die Zellyse bedingten, eher kontinuierlichen Freisetzung der myofibrillär gebundenen Troponine. Die Freisetzung erreicht ihr Maximum nach ca. 12 Stunden und die Troponine können anschließend für einen Zeitraum von etwa 14 Tagen vermehrt im peripheren Blut nachgewiesen werden (15).

Abbildung 4 zeigt einen schematischen Aufbau des Troponin-Tropomyosin-Komplexes mit der Bindung an die Actinfilamente in den Kardiomyozyten (17).

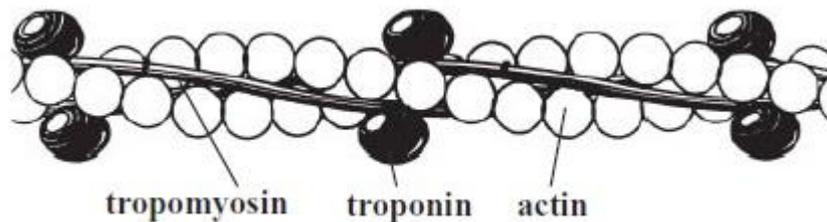


Abbildung 4: Schematischer Aufbau des Troponin-Tropomyosin-Komplexes sowie dessen Bindung an die Actinfilamente der Kardiomyozyten (17).

Man geht derzeit davon aus, dass leichte Troponinerhöhungen, die einem Mikroinfarkt entsprechen und beispielsweise bei Tachykardie, Sepsis oder akuter Herzinsuffizienz vorkommen, nur durch Freisetzung aus dem Zytoplasmapool herrühren. Eine Erklärung könnte sein, dass es hierbei zu einer geringeren oder vorübergehenden Ischämie oder Toxinentstehung kommt (evtl. auch beides), was zu einer Membranstabilität führt. Diese könnte ebenfalls nur von kurzer Dauer sein, nicht in eine komplette Zellyse übergehen und somit zur limitierten Troponinfreisetzung führen, die sich bereits nach zwei bis drei Tagen wieder normalisiert. Der Zytoplasmapool wird daher auch als „Early Appearing Pool“ bezeichnet. (15)

Das Ausmaß der Erhöhung des Troponinlevels im peripheren Blut ist abhängig von der Größe des Infarktareals im Myokard. Hierdurch erklärt sich auch die prognostische Bedeutung der Troponinwerterhöhung in der Akutphase: Sollte der Wert deutlich erhöht sein, korreliert dies mit einer eher schlechten Prognose für den postinfarziellen Zeitraum. Im Jahr 2000 lösten die Troponine den vorher etablierten Biomarker Kreatinkinase Muscle Brain auf Grund einer höheren Sensitivität (vor allem für kleinere Infarktareale) und Myokardspezifität in der Infarkt Diagnostik ab und finden sich seitdem als Goldstandard in den Leitlinien zur Diagnostik des NSTEMI und der instabilen Angina pectoris (3, 16, 67, 75).

Ein Schwachpunkt der Troponine scheint der Zeitraum der ersten Stunden nach dem Infarktbeginn zu sein, da es in der Regel ca. drei bis sechs Stunden dauert, bis sie erhöht im Blut nachweisbar sind. Dies hat zur Konsequenz, dass bei Patienten mit der Verdachtsdiagnose ACS die erste Blutentnahme sofort bei Aufnahme erfolgen muss und anschließend eine weitere Troponinbestimmung sechs bis neun Stunden nach der initialen Blutentnahme erfolgen sollte, da nur so ein Myokardinfarkt sicher ausgeschlossen werden kann (3, 75). Dieser Zeitraum könnte zukünftig durch den Einsatz der neuen hochsensitiven Troponine auf ca. drei Stunden (sog. Fast-Track-Rule-Out-Protocol) verkürzt werden (3, 24).

Medizinisch gesehen sind vorwiegend die Untereinheiten cTnI und cTnT von Interesse. Es gibt keinen grundlegenden Unterschied, beide Untereinheiten sind Nekrosemarker und daher zur Infarkt Diagnostik geeignet. Auf Grund der verschiedenen Assays, die für die Messung der Troponine Anwendung finden, kommen allerdings unterschiedliche Grenzwerte zum Einsatz (3).

2.6 Konventionelle Troponine in Diagnostik, Risikostratifizierung und Prognostik

2.6.1 Diagnostik

Laut den aktuellen ESC-Leitlinien spielen die konventionellen Troponine (cTnI und cTnT) bei Patienten, bei denen nach dem Ausschluss eines STEMI der Verdacht auf ein NSTEMI-ACS besteht, die zentrale Rolle bei der Diagnose eines NSTEMI (3, 75). Auch bei der leitliniengerechten Diagnosestellung der instabilen Angina pectoris haben die konventionellen Troponine eine wichtige Funktion (3, 75). Ausführlich wurde dieser Sachverhalt in Kapitel 2.3 dargestellt.

2.6.2 Risikostratifizierung

Bei ACS-Patienten in der Notaufnahme spielt die Risikostratifizierung mittels der Troponine eine wichtige Rolle bei der Identifizierung der Patientengruppe, die von der Entscheidung für eine Notfall-PCI (Early Invasive Strategy) profitiert (61, 66). Außerdem gibt die Risikostratifizierung mit Hilfe der Troponine den behandelnden Ärzten wichtige Hinweise auf das Risiko der in-hospitalen Mortalität (3).

Einleitung

Laut den aktuellen ESC-Leitlinien können die konventionellen Troponine bei der Entscheidung, ob eine Koronarangiographie erfolgen sollte, eingesetzt werden (3). Die Aussagekraft der Standard-Troponine hinsichtlich der in-hospitalen Mortalität bei ACS-Patienten gestaltet sich in der Akutsituation aber mitunter schwierig, da bei den frühzeitig in-hospital versterbenden Patienten der Herztod oftmals bereits in der Phase vor der Nachweisbarkeit der Troponinerhöhung eintritt (63, 75). Des Weiteren liegen die konventionellen Troponinwerte der aus der Notaufnahme entlassenen Nicht-ACS-Patienten in den meisten Fällen unterhalb der Nachweisgrenze (3). Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass stark erhöhte Troponinwerte bei ACS-Patienten mit der Größe des Infarktareals korrelieren und daher ein Indiz für ein erhöhtes Risiko, ein plötzliches kardiales Event zu erleiden, sein können (16). Außerdem konnte in einer Studie über die postmortale Sektion von ACS-Patienten, bei denen ein plötzlicher kardialer Tod vermutet wurde, in allen Fällen, in denen dieser auch visuell durch Pathologen bestätigt wurde, eine postmortale Troponinerhöhung festgestellt werden. Ausschlusskriterien waren dabei Zeichen von Verwesung, Hämolyse oder eine zu geringe entnommene Blutmenge. Eingeschlossen wurden 30 Patienten, denen 6 bis 20 Stunden nach dem Tod Blut aus der Vena subclavia entnommen wurde (64). Andere Autoren kommen in einer ähnlich angelegten Studie mit 102 Patienten zu dem Ergebnis, dass eine postmortale Troponinerhöhung Hinweise auf eine kardiale Todesursache geben kann, auch wenn der morphologische Befund eher spärlich ausgeprägt ist (65).

Den Goldstandard zur Risikostratifizierung stellt nach den aktuellen Leitlinien der GRACE-Risk-Score dar (3). Dieser wurde bereits in Kapitel 2.3.2.1 behandelt.

2.6.3 Prognostik

Die Prognose von ACS-Patienten ist eher ungünstig: Bei Nachbeobachtungen der Population des GRACE-Registers zeigte sich über einen Zeitraum von sechs Monaten nach einem ACS-Event eine Mortalitätsrate von etwa 9 % (29). Nach den Ergebnissen mehrerer Autoren sind konventionelle Troponinwerte stark mit einem erhöhten Risiko für MACE (30) sowie Tod (38) assoziiert.

Für den Fall, dass die Patienten die Diagnose eines AMI erhalten, ist die Prognose noch etwas ungünstiger (75): Bei Untersuchungen von AMI-Patienten in der GRACE-Population über einen postinfarziellen Zeitraum von sechs Monaten lag die Mortalitätsrate bei ca. 12-13 % (7). Auch bei der postinfarziellen Prognose sind die

konventionellen Troponine von Bedeutung, da erhöhte Troponinwerte gut mit einem erhöhten Risiko für erneute MACE sowie Tod korrelieren (39).

Falls bei Brustschmerzpatienten ein AMI oder eine instabile Angina pectoris ausgeschlossen werden und folglich andere Differentialdiagnosen in Frage kommen, ist die Prognose der Patienten generell etwas günstiger (3). Die konventionellen Troponine haben sich, sofern sie nachweisbar waren, auch in dieser Gruppe von Nicht-ACS-Patienten, die entweder an nicht-ischämischen bzw. extrakardialen Erkrankungen leiden (40) oder klinisch sogar gesund erscheinen (37, 41), als guter Indikator zur Vorhersage der kardialen Event- (36, 41) und Mortalitätsrate (37, 40, 41) erwiesen.

2.7 Hochsensitive kardiale Troponine in Diagnostik, Risikostratifizierung und Prognostik

2.7.1 Diagnostik

Kürzlich wurde eine neue Generation von hochsensitiven Assays (Synonyme sind ultrasensitiv oder sensitiv) für kardiale Troponine entwickelt. Neu an den hochsensitiven Antikörper-Assays (hier am Beispiel des Roche hs cTnT Assays erläutert) ist eine Veränderung im Bereich des Antikörpers zur Erkennung der Troponine. Der Antikörper zur Bindung ist allerdings im Vergleich zu den konventionellen Standard-Troponin-Assays unverändert (21).

Mit Hilfe dieser neuen Assays ist es möglich, bis zu 100-fach niedrigere Messwerte zu detektieren als mit den herkömmlichen Assays (18). Dies führte in einer Untersuchung von Wilson et al. dazu, dass man bei bis zu 78 % der Patienten mit der Diagnose einer instabilen Angina pectoris (d. h. cTn negativ mittels konventionellem Assay) einen erhöhten hs cTnI Wert nachweisen konnte (22). Weiterhin ermöglichte der Einsatz eines hs cTnI Assays in einer Studie von Venge et al., dass bei mehr als 95 % der Personen einer gesunden Referenzpopulation ein Troponinwert messbar war (19).

In einer Studie von Reichlin et al. wurde die diagnostische Exaktheit der hochsensitiven Troponine bei der frühzeitigen Infarktdiagnostik im Vergleich zum Standard-Assay untersucht. Hierbei wurde insgesamt eine exzellente Performance, insbesondere aber Verbesserungen der diagnostischen Genauigkeit bei Patienten, die sich frühzeitig nach dem Beginn der Symptomatik in der Notaufnahme vorstellten, festgestellt (23).

Einleitung

Abbildung 5 gibt die diagnostische Exaktheit der hochsensitiven Troponine bei der Diagnostizierung des AMI im Vergleich zum Standard-Assay wieder (Reichlin et al., 23).

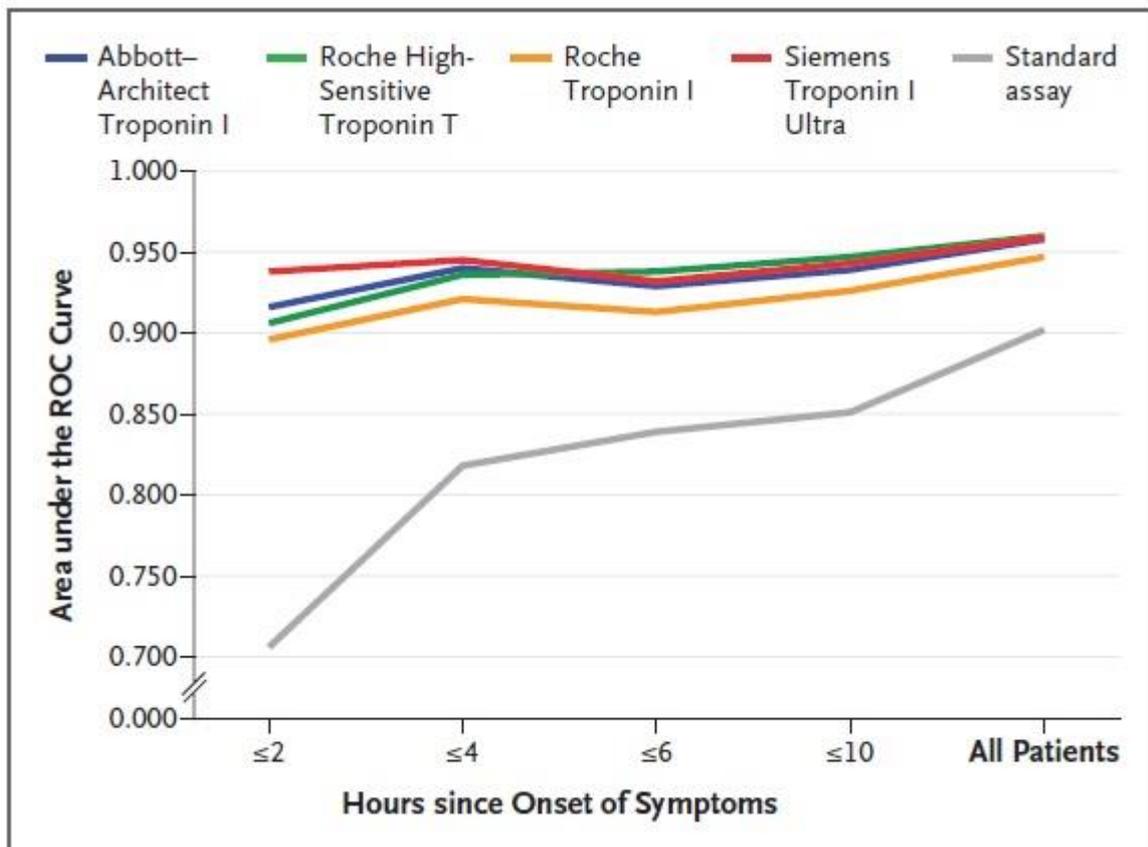


Abbildung 5: Diagnostische Exaktheit der hochsensitiven Troponine bei der Diagnosestellung des akuten Myokardinfarktes in Abhängigkeit der Zeit seit Symptombeginn (Reichlin et al., 23).

Keller et al. fanden ebenfalls Hinweise darauf, dass durch den Einsatz der neuen hs cTnI Assays die Diagnostik bei Patienten mit einem AMI im Vergleich zu den derzeitigen Standard-Assays erheblich verbessert werden kann (24).

Die Definition eines Referenzbereiches ist allerdings noch umstritten, sodass bisher empfohlen wird, den Grenzwert für jeden Assay individuell an einer gesunden Referenzgruppe zu etablieren. Als Richtwert für einen Grenzwert zur Unterscheidung zwischen kranken und gesunden Personen wird bei einem Variationskoeffizienten von weniger als 10 % die 99. Perzentile der gesunden Referenzpopulation empfohlen (20).

Außerdem sollte ein hs Troponin-Assay in der Lage sein, bei mindestens 50 %, idealerweise bei mehr als 95 % der gesunden Probanden einen Wert unterhalb der 99. Perzentile, aber oberhalb der Detektionsgrenze messen zu können (68). Doch andere Autoren mahnen hier zur Vorsicht, denn Collinson et al. fanden in einer Studie

heraus, dass die Selektionsstrategie zur Auswahl der Patienten für die gesunde Referenzgruppe die Höhe der 99. Perzentile signifikant beeinflussen kann (69). In einem Review fordern Apple et al. international vergleichbare Standards bei den Auswahlkriterien für die gesunde Referenzgruppe sowie bei ihrer Gruppengröße. Außerdem weisen sie auf Alters- und Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Troponinkonzentrationen bzw. auf deren evtl. Berücksichtigung bei der Festlegung der Grenzwerte hin (68). Da die hochsensitiven Troponin-Assays auch untereinander nicht vergleichbar zu sein scheinen, wird derzeit vermutet, dass die zukünftigen Grenzwerte für jeden hs cTnI oder hs cTnT Assay individuell etabliert werden müssen (85).

Ebenfalls umstritten ist das bei der AMI-Diagnostik (NSTE-ACS) zu berücksichtigende Delta zwischen verschiedenen, nacheinander erfolgten hs cTn Messungen (3). Thygesen et al. fordern ein relatives Delta (= Anstieg / Abfall des hs cTn Wertes in der nächsten Messung) von mindestens 20 % bei initial bereits erhöhten (> 99. Perzentile) Werten und mehr als 50 % bei initial normwertigen (< 99. Perzentile) hs cTn Werten (70). Die Autoren Hammarsten et al. weisen dahingegen darauf hin, dass relative Deltas > 20 % auch bei hospitalisierten Patienten ohne AMI auftreten (74). Andere Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass die Miteinbeziehung eines absoluten Deltas zur Identifizierung der NSTE-ACS-Patienten besser geeignet sein könnte als ein relatives Delta (73).

2.7.2 Risikostratifizierung

Die Risikostratifizierung mittels Troponinen spielt eine entscheidende Rolle bei der Identifizierung der Patientengruppe, die von einer Notfall-PCI profitiert (61, 66), und gibt wichtige Hinweise auf das Risiko der in-hospitalen Mortalität (3).

Bei der Entscheidung, ob eine Koronarangiographie erfolgen sollte, können laut den aktuellen ESC-Leitlinien auch die neuen hochsensitiven Troponine eingesetzt werden (3). Hinsichtlich der Aussagekraft von hs cTn Werten über die in-hospitale Mortalität liegen derzeit noch wenige Daten vor. In den ESC-Leitlinien wird aktuell empfohlen, Troponinwerte diesbezüglich nicht als einzige Orientierungshilfe heranzuziehen, da es auch in der NSTE-ACS-Patientengruppe mit evtl. nur gering erhöhten oder möglicherweise gar normwertigen Troponinwerten (Patienten mit instabiler Angina pectoris) eine sechsmonatige Mortalitätsrate von ca. 13 % gibt (3).

Hochholzer et al. kommen zu dem Ergebnis, dass die Berücksichtigung von Risikoscores (hier der TIMI-Risk-Score) in Kombination mit hochsensitiven cTnT Werten zum Zeitpunkt der Blutentnahme (BE) die Klassifizierung der Patienten in verschiedene Risikogruppen erleichtert. Insbesondere die Zuordnung der Patienten in die Nicht-AMI-Gruppe gelang deutlich besser (51).

Den Goldstandard zur Risikostratifizierung stellt nach den aktuellen Leitlinien der GRACE-Risk-Score dar (3). Dieser wurde bereits in Kapitel 2.3.2.1 behandelt.

2.7.3 Prognostik

Hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit scheint es erste Hinweise zu geben, dass die neuartigen hochsensitiven Troponin-Assays den konventionellen Troponin-Assays überlegen sein könnten. Wie in Tabelle 3 dargestellt, kommen mehrere Autoren zu dem Ergebnis, dass durch eine hochsensitive Troponinmessung in der Notaufnahme signifikant mehr Todesfälle im Follow-Up-Zeitraum vorhergesagt werden konnten als mit den Standard-Assays (42, 43, 51). Verglichen wurde hierbei die prognostische Wertigkeit von über die 99. Perzentile erhöhten hs cTn Werten mit erhöhten cTn Werten der konventionellen Assays.

Im Gegensatz dazu konnten Kavsak et al. bei in der Notaufnahme vorstellig gewordenen ACS-Patienten, die 10 Jahre lang nachbetreut wurden, keine eindeutig bessere prognostische Wertigkeit des hs cTnI Assays im Vergleich zum Standard-Assay feststellen (45).

Hinsichtlich der Prognostik eines erneuten Myokardinfarktes fanden Hochholzer et al. zwar eine Überlegenheit des hs cTnT Assays im Vergleich zum konventionellen Assay, jedoch scheint der hs cTnT Assay laut ihren Ergebnissen allein nicht in der Lage zu sein, diese Events sicher vorherzusagen (42). Andere Autoren stellten fest, dass über die 99. Perzentile erhöhte (z. T. auch hochnormale) hs cTnI und hs cTnT Werte in ihren Kollektiven (KHK- und Nicht-AMI-Patienten) zwar mit einer erhöhten Mortalität assoziiert waren, jedoch kein Zusammenhang mit der AMI-Rate nachweisbar war (25, 26, 28).

Tabelle 3 listet Studien mit Vergleichen der prognostischen Wertigkeit von hs cTn Assays und konventionellen cTn Assays auf.

Einleitung

Autor	Studientitel (Nr. im Literaturverzeichnis)	Pat.-Zahl	Pat.-Kollektiv	FU-Zeit
Venge et al.	Early and late outcome prediction of death in the ER setting by point-of-care and laboratory assays of cTnI (51)	1069	NA-Pat., mit cTn Bestimmung	3 Mon. (Med.)
<p>Schlussfolgerung: Prognostische Wertigkeit des hs cTnI Assays höher als beim konventionellen Assay, da signifikant mehr Todesfälle vorhergesagt</p>				
Celik et al.	CTnT concentrations above the 99th percentile value as measured by a new hs assay predict long-term prognosis in patients with ACS undergoing routine early invasive strategy (43)	1384	ACS-Pat., mit CA oder PCI	9 Mon. (Med.)
<p>Schlussfolgerung: Prognostische Wertigkeit hinsichtlich Mortalität beim hs cTnI Assay signifikant besser als beim Standard-Assay, insbesondere in Subgruppe mit nach konventionellem Test normalen, aber nach hs cTnI Assay erhöhten Werten</p>				
Kavsak et al.	Short- and long-term risk stratification using a next-generation, hs research cTnI assay in an ED chest pain population (45)	383	ACS-Pat.	10 J.
<p>Schlussfolgerung: Prognostische Wertigkeit bzgl. kombiniertem Endpunkt Tod und erneuter AMI beim konventionellen Assay besser als beim hs cTnI Assay; in Subgruppe mit leicht bis mittelmäßig erhöhten hs cTnI Werten höchste Mortalitätsrate</p>				
Hochholzer et al.	Incremental value of hs cTnT for risk prediction in patients with suspected AMI (42)	1159	Brustschmerz-Pat.	2 J.

Einleitung

<p>Schlussfolgerung: Prognostische Wertigkeit hinsichtlich Tod beim hs cTnI Assay signifikant besser als beim Standard-Assay, beim Endpunkt erneuter AMI und kombinierten EP ebenfalls signifikant besser, aber eingeschränkte Vorhersagekraft</p>				
Reiter et al.	Early diagnosis of AMI in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays (28)	1098	NA-Pat. mit V.a. AMI	3 Mon.
<p>Schlussfolgerung: Diagnostische Exaktheit der hs cTn Assays bei Pat. > 70 J. besser als Exaktheit des Standard-Assays; leicht erhöhte Werte auch bei Nicht-AMI-Pat. > 70 J. üblich; in Nicht-AMI-Subgruppe gute prognostische Wertigkeit hinsichtlich der Mortalität bei einem hs cTnT u. hs cTnI Test, bei anderem hs cTnI Assay nicht; der EP erneuter AMI ließ sich mit keinem Assay zuverlässig vorhersagen</p>				

Anmerkungen zu Tabelle 3: FU = Follow-Up, Mon. = Monate, J. = Jahre, ER = Emergency Room, ED = Emergency Department, NA = Notaufnahme, hs = high-sensitive bzw. hochsensitiv, ACS = Acute Coronary Syndrome, AMI = Akuter Myokardinfarkt bzw. Acute Myocardial Infarction, CA = Koronare Angiografie, PCI = Percutane Koronare Intervention, Med. = Median, EP = Endpunkt, V.a. = Verdacht auf, Pat. = Patient.

Insgesamt betrachtet wurde bezüglich der prognostischen Wertigkeit von hochsensitiven Troponin-Assays in der Mehrheit der Fälle hs cTnT untersucht. Wie in Tabelle 4 dargestellt, legen die Ergebnisse nahe, dass Troponinwerterhöhungen über die 99. Perzentile offenbar nachhaltig mit der Mortalität von Patienten mit akuten kardiovaskulären Symptomen korrelieren (18, 25, 26, 35, 53, 57).

Die neuartigen hs cTn Assays scheinen ihre Stärke insbesondere in der Patientengruppe zu haben, die mit akuten kardiovaskulären Symptomen vorstellig werden und im konventionellen Test normale oder grenzwertige Werte aufweisen. In dieser Subgruppe mit konventionell normalen cTn Werten, jedoch in der hs cTn Messung über die 99. Perzentile erhöhten Werten war in einigen Studien die Troponinwerterhöhung ebenfalls mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert (18, 26, 57).

Einige Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass sogar die unterhalb der 99. Perzentile (aber oberhalb der Detektionsgrenze) messbaren hs cTn Werte mit einer erhöhten Mortalität assoziiert waren (26, 35, 54). Beim Vergleich der Sterblichkeitsraten

Einleitung

untereinander stellte sich in einigen Arbeiten heraus, dass die Mortalitätsrate der Patienten mit über die 99. Perzentile erhöhten hs cTn Werten größer war als die Mortalitätsrate der Patienten mit normwertigen (< 99. Perzentile) hs cTn Werten (35, 53). Außerdem war die Mortalitätsrate der Patienten mit normwertigen (< 99. Perzentile) hs cTn Werten größer als die Sterblichkeitsrate der Patienten, bei denen kein oder nur ein sehr geringer hs cTn Wert messbar war (26, 35, 53).

Die Ergebnisse von Omland et al. beim Vergleich der Mortalitätsraten tragen zu der Annahme bei, dass mit höheren hs cTnT Werten die Langzeitmortalität zunimmt. Abbildung 6 zeigt die Mortalitätsraten in Abhängigkeit des hs cTnT Levels der KHK-Patienten (Omland et al., 26).

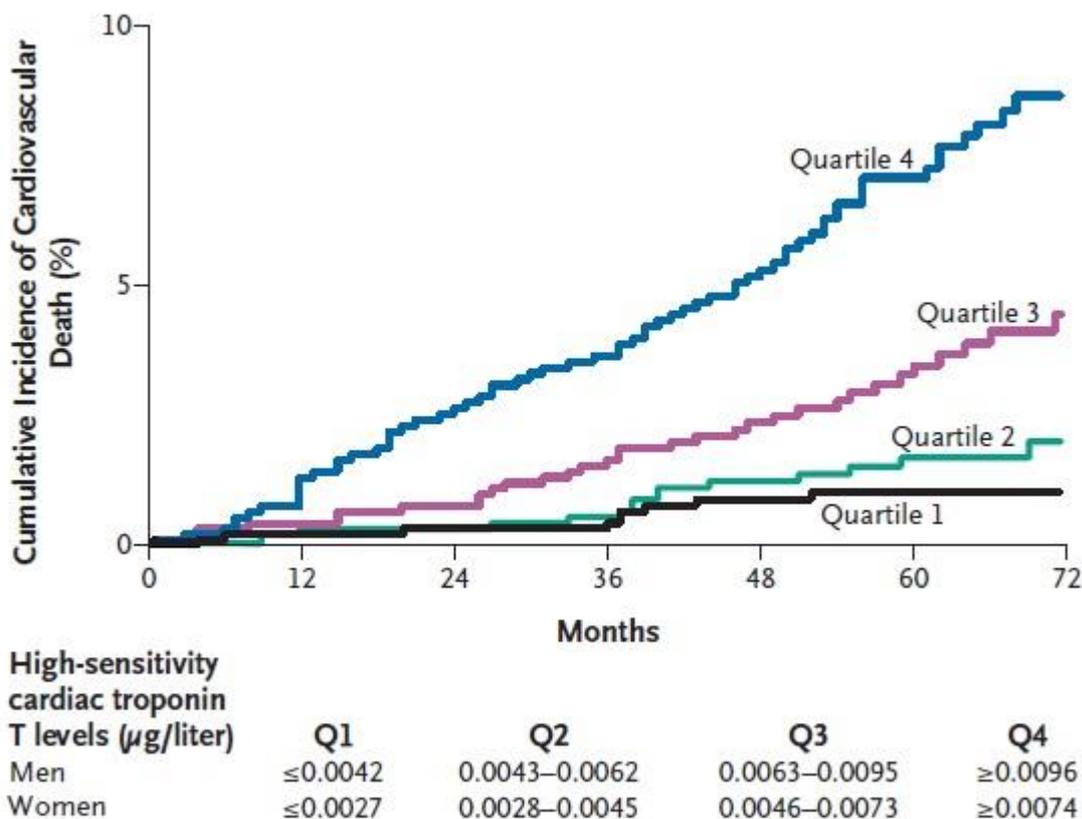


Abbildung 6: Mortalitätsraten der Patienten-Quartile mit stabiler koronarer Herzkrankheit über sechs Jahre, in Abhängigkeit des hochsensitiven Troponin T Levels der Patienten (Omland et al., 26).

In einer anderen Arbeit von Reiter et al. war die Mortalität ebenfalls streng mit erhöhten hs cTn Werten assoziiert und sogar unabhängig von Alter, Geschlecht, vorbestehender KHK oder anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren wie z. B. arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus (25).

Einleitung

In einer Langzeitstudie von Saunders et al. konnte in einer gesunden Population neben der Korrelation von erhöhtem hs cTnT mit einer erhöhten Mortalitätsrate auch die Assoziation von erhöhten hs cTnT Werten und dem Auftreten einer KHK oder Herzinsuffizienz (HF) nachgewiesen werden. Der Zusammenhang zwischen erhöhten hs cTnT Werten und Mortalität sowie HF war dabei offenbar stärker als zwischen erhöhten hs cTnT Werten und KHK (53). Otsuka et al. konnten in ihrer Langzeitstudie ebenfalls eine Assoziation zwischen über die 99. Perzentile erhöhten hs cTnT Werten und dem Auftreten einer KHK in einer zuvor KHK-freien Arbeiterpopulation nachweisen (47). Eine von Leistner et al. im Jahr 2012 veröffentlichte Studie ergab, dass in einer einmaligen Messung erhöhte hs cTnI Werte innerhalb der DETECT-Population (Diabetes cardiovascular risk Evaluation Targets and Essential data for Commitment of Treatment) im Follow-Up mit einer signifikant erhöhten Mortalität sowie MACE (hier AMI und KHK) einhergingen (54).

Hier argumentieren einige Autoren, dass es in bestimmten Gruppen wie z. B. bei älteren Individuen (> 70 J.) oder bei Patienten mit Diabetes mellitus grundsätzlich höhere hs cTn Werte vorliegen könnten (28, 70). Außerdem widersprechen, wie oben bereits erwähnt, andere Autoren der Assoziation von erhöhten hs cTn Werten mit dem vermehrten Auftreten von Myokardinfarkten (25, 26, 28).

Auf Grund der Hinweise in den Langzeitstudien plädieren manche Autoren für den Einsatz von hs Troponinmessungen zur Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen in der gesunden Population (47, 54). Thygesen et al. weisen in ihrem Expertendokument bei diesem Thema darauf hin, dass man hierdurch zwar Prävention hinsichtlich eines AMI betreiben könnte, die Grunderkrankung (hier wohl meist eine KHK) würde dadurch aber nicht kuriert. Bezüglich einer KHK sei somit auch mit Hilfe der hs cTn Assays nur eine Sekundärprävention möglich (63).

Tabelle 4 führt Studien zu hs cTn Messungen bei Patienten mit konventionell normalen cTn Werten bzw. in Populationen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen auf.

Autor	Studientitel (Nr. im Literaturverzeichnis)	Pat.-Zahl	Pat.-Kollektiv	FU-Zeit
Weber et al.	Improved diagnostic and prognostic performance of a new hs cTnT assay in pat. with ACS (18)	2506	1023 ACS-Pat. und 1483 Brustschmerz-Pat.	6 Mon.

Einleitung

<p>Schlussfolgerung: Prognostische Wertigkeit des hs cTnT Assays bzgl. Mortalität besser als beim Standard-Assay (aber nicht signifikant); insbesondere in Subgruppe mit konventionell normalen cTn Werten waren erhöhte hs cTnT Werte (> 99. Perz.) mit einer signifikant höheren Mortalität assoziiert</p>				
Wijk et al.	CTnT measurements by high-sensitivity vs. conventional assays for risk stratification in acute dyspnea (57)	678	Dyspnoe-Pat.	1 J.
<p>Schlussfolgerung: Signifik. Assoziation von erhöhten Werten beim hs cTnT Assay und beim Standard-Assay mit Mortalität; insbes. in Subgruppe mit konventionell normalen cTn Werten waren erhöhte hs cTnT Werte (> 99. Perz.) mit einer signifikant erhöhten Sterblichkeit assoziiert, höchste Mortalität in Gruppe mit bei beiden Assays erhöhten cTn Werten</p>				
Reiter et al.	Early diagnosis of AMI in patients with pre-existing coronary artery disease using more sensitive cTn assays (25)	1098	NA-Pat. mit V.a. AMI	1 J.
<p>Schlussfolgerung: Diagnost. Exaktheit der hs cTn Assays bei KHK-Pat. hoch; leicht erhöhte Werte auch bei Nicht-AMI-Pat. üblich; in ges. Kohorte gute prognost. Wertigkeit hinsichtlich der Mortalität (sogar unabhängig von Alter, Geschlecht, vorbestehender KHK o. RF wie aHT u. DM) bei einem hs cTnT u. hs cTnI Test, bei anderem hs cTnI Assay hingegen nicht; der EP erneuter AMI ließ sich mit keinem Assay zuverlässig vorhersagen</p>				
Saunders et al.	CTnT measured by a hs assay predicts coronary heart disease, HF, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study (53)	9698	Gesunde Personen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen	10 J.
<p>Schlussfolgerung: Pat. mit erhöhten hs cTnT Werten (auch wenn nur minimal über die 99. Perz. erhöht) hatten ein signifikant erhöhtes Risiko für die Endpunkte Mortalität, KHK oder HF</p>				

Einleitung

Otsuka et al.	Association between hs cTnT levels and the predicted cardiovascular risk in middle-aged men without overt cardiovascular disease (47)	1072	Männliche Arbeiter ohne KHK als Vor-erkrankung	10 J.
<p>Schlussfolgerung: Bei konventioneller Messung alle Pat. normwertig, beim hs cTnT Assay wiesen 2 % erhöhte Werte auf; in Subgruppe mit erhöhten hs cTnT Werten (> 99. Perz.) signifikant höheres Risiko für KHK</p>				
Lemos et al.	Association of cTnT detected with a hs assay and cardiac structure and mortality risk in the general population (35)	3546	Allgemeine Bevölkerung aus Dallas County, USA	6 J. (Med.)
<p>Schlussfolgerung: Prävalenz messbarer Werte beim hs cTnT Assay 25 %, beim Standard-Assay 0,7 %; Prävalenz erhöhter (> 99. Perz.) hs cTnT Werte 2 %; signifik. höhere Mortalität bei Pat. mit messbaren hs cTnT Werten; höchste Mortalität bei Pat. mit erhöhten hs Werten</p>				
Leistner et al.	Circulating troponin as measured by a sensitive assay for cardiovascular risk assessment in primary prevention (54)	5388	Pat. ohne kardiovaskuläre Erkrankung	5 J.
<p>Schlussfolgerung: Prävalenz der messbaren Werte beim sensitiven cTnI Assay 19 %; signifikant höhere Mortalität und MACE (hier AMI und KHK) bei Pat. mit messbaren sensitiven cTnI Werten; höchste Mortalität und MACE bei Pat. mit höchsten sensitiven Werten</p>				
Thygesen et al.	Universal definition of myocardial infarction (63)	---	---	---
<p>Schlussfolgerung: Kriterien für AMI: CTn Anstieg/Abfall mit mindestens einem erhöhten Wert (> 99. Perz.) in Kombination mit einem der folgenden Punkte: Ischämiesymptomatik, EKG-Veränderung (ST-Elevation, LSB, pathol. Q-Zacke), NW von Myokardkinesie in Bildgebung, plötzlicher Herztod, 3-fach > 99. Perz. bei PCI-Pat., 5-fach > 99. Perz bei CABG-Pat.; durch AMI-Prävention wird die Grunderkrankung KHK nicht kuriert</p>				

Einleitung

Omland et al.	A sensitive cTnT assay in stable coronary artery disease (26)	3593	KHK-Pat. mit erhaltener LV-Funktion	5 J. (Med.)
<p>Schlussfolgerung: Alle messbaren hs cTnT Werte (> 99. Perz. und < 99. Perz.) waren signifikant mit der Inzidenz von Tod und HF assoziiert, nicht jedoch mit der Inzidenz des AMI, hs cTnT Werte in der Subgruppe mit Werten unterhalb der Detektionsgrenze des Standard-Assays ebenfalls</p>				

Anmerkungen zu Tabelle 4: FU = Follow-Up, Mon. = Monate, J. = Jahre, NA = Notaufnahme, hs = high-sensitive bzw. hochsensitiv, ACS = Acute Coronary Syndrome, AMI = Akuter Myokardinfarkt bzw. Acute Myocardial Infarction, HF = Heart Failure, KHK = Koronare Herzkrankheit, aHT = arterielle Hypertonie, DM = Diabetes Mellitus, PCI = Percutane Coronare Intervention, CABG = Coronary Artery Bypass Graft, EKG = Elektrokardiogramm, LSB = Linksschenkelblock, MACE = Major Adverse Cardiac Event, RF = Risikofaktor, LV = linksventrikulär, Med. = Median, EP = Endpunkt, NW = Nachweis, V.a. = Verdacht auf, Pat. = Patient.

Wie in Tabelle 5 dargestellt, machen Twerenbold et al. in ihrem Review den Vorschlag, dass nach dem Nachweis der Assoziation von höheren hs cTn Werten mit erhöhter Mortalität der nächste Schritt nun die Evaluierung des Einflusses von therapeutischen Maßnahmen auf den Troponinwert bzw. das Outcome der Patienten sein könnte (27).

In einem anderen Review von Christ et al. wird die These gestützt, dass bereits geringe Erhöhungen des hs cTn Wertes bei Brustschmerzpatienten mit einer schlechteren Prognose und höheren Mortalität assoziiert sind. Die Autoren ergänzen diesen Befund noch mit eigenen Erkenntnissen, wonach die Mortalität bei Brustschmerzpatienten nicht nur von der Höhe des hs cTn Wertes, sondern auch von der Veränderung des hs cTn Wertes bei Folgemessungen (sog. Delta) abhängig sein soll. Nach ihren Untersuchungen war bereits ein Delta > 30 % mit einer signifikant höheren Mortalität im sechsmonatigen Follow-Up assoziiert (15). Thygesen et al. weisen dem Delta in ihrem Review hauptsächlich eine Bedeutung bei der AMI-Diagnostik zu, bei erhöhten hs cTn Werten (> 99. Perzentile) sollte das Delta mindestens 20 % betragen (70).

In der Literatur gibt es im Gegensatz zum hs cTnT Assay speziell beim Einsatz von hs cTnI Assays widersprüchliche Ergebnisse: Keller et al. kamen in ihrer Arbeit mit diagnostischem Schwerpunkt in einer Subgruppe zum Ergebnis, dass bei 62 Patienten mit initialem Verdacht auf AMI, die eine leichte hs cTnI Erhöhung (> 99. Perzentile)

Einleitung

aufwiesen und eine nichtkardiale Enddiagnose erhielten, es zu keinem MACE im Follow-Up kam (24). In einer anderen Studie belegen Bonaca et al. wiederum, dass ACS-Patienten mit einem leicht erhöhten hs cTnI Wert (> 99. Perzentile) im Follow-Up ein höheres Risiko für AMI bzw. Tod hatten (46). Die Autoren Apple et al. bestätigen in ihrer Untersuchung mit 60-tägiger Nachbetreuung die Risikoerhöhung bei ACS-Patienten, deren initiale hs cTnI Werte erhöht waren, für MACE und Tod (44).

Auch beim Vergleich der Mortalitätsraten von Studien über hs cTnI Assays gibt es derzeit unterschiedliche Ergebnisse: Kavsak et al. kommen zu dem Ergebnis, dass erhöhte hs cTnI Werte (> 99. Perzentile) sowie hochnormale Werte (< 99. Perzentile) mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert sind und mit der Höhe der hs cTnI Werte auch die Mortalität ansteigt (58). In einer anderen Arbeit kommen Kavsak et al. jedoch zu der Schlussfolgerung, dass leicht bis mittelmäßig erhöhte hs cTnI Werte mit einer größeren Mortalitätsrate assoziiert sind als stark erhöhte hs cTnI Werte (45). Wieder zu einem anderen Ergebnis kommen Mills et al. in ihrer Untersuchung: Im ersten Abschnitt wies die Patientengruppe mit mittelmäßig bis stark erhöhten hs cTnI Werten die signifikant höchste Mortalitätsrate auf, im zweiten Abschnitt dann die Patienten mit stark erhöhten hs cTnI Werten (50).

Zwei Arbeiten von Reiter et al. weisen auf eine ganz andere Problematik beim Einsatz von hs cTnI Assays hin: Laut ihren Daten wurde bei einem hs cTnI Assay (Siemens hs cTnI Ultra) eine gute prognostische Wertigkeit hinsichtlich der Mortalität von Notaufnahme-Patienten festgestellt, bei einem anderen Assay (Abbott Architect hs cTnI) dahingegen offenbar nicht (25, 28).

Die in Tabelle 5 aufgeführte Literatur umfasst Reviews und Expertenmeinungen sowie einige weitere Studien speziell zu hs cTnI Assays.

Autor	Studientitel (Nr. im Literaturverzeichnis)	Pat.-Zahl	Pat.-Kollektiv	FU-Zeit
Twerenbold et al.	Review: Hs cTn: Friend or foe? (27)	---	---	---

Einleitung

<p>Schlussfolgerung: Hauptlimitation der Standard-Assays ist Sensitivitätsdefizit bei AMI-Diagnostik innerhalb der ersten Std.; hs cTn Assays unterscheiden sich hiervon durch Nachweis von cTn bei gesunden Personen und Definition des Normbereichs; DD von stark erhöhten hs cTn Werten beinhalten nur wenige Erkrankungen, DD von leicht erhöhten Werten beinhalten große Summe von Erkrankunken; prognostisch ist Nachweis der Assoziation von höheren hs cTn Werten mit signifikant höherer Mortalität erfolgt, nun sollte der Therapie-Einfluss auf hs Werte evaluiert werden</p>				
Christ et al.	Review: Hs cTn assays in the evaluation of patients with acute chest pain in the ED (15)	---	---	---
<p>Schlussfolgerung: Durch die hs cTn Assays ist es möglich, einen AMI schneller zu diagnostizieren sowie auszuschließen; wegen der höheren Sensitivität wird die Anzahl an Nicht-AMI-Pat. mit erhöhten hs cTn Werten stark zunehmen, dies wird die Triagierung erschweren und weitere Diagnostik erfordern; hinsichtlich Prognostik sind normale Werte (< 99. Perz.) und ein fehlendes Delta günstiger</p>				
Thygesen et al.	How to use hs cTn in acute cardiac care (70)	---	---	---
<p>Schlussfolgerung: In der klinischen Routine sollte bei der AMI-Diagnostik die 99. Perz. angewandt werden; bei erhöhten hs cTn Werten (> 99. Perz.) mindestens 20 % Delta, bei normwertigen Werten mehr als 50 % Delta; kein weiterer Biomarker in der AMI-Diagnostik nötig; hs cTn Bestimmung evtl. auch nach 6 Std. erneut durchführen; Einbezug von klin. Symptomatik und weiteren diagnost. Hilfsmitteln; stabile hs cTn Werte sind eher mit chronisch strukturell. Erkrank. assoziiert; in Gruppen mit älteren Pat. (> 70 J.) oder Pat. mit Diabetes mellitus evtl. grundsätzlich höhere hs cTn Werte</p>				
Keller et al.	Sensitive cTnI assay in early diagnosis of AMI (24)	1818	Brustschmerz-Pat. m. V.a. AMI	1 Mon.
<p>Schlussfolgerung: Die diagnostische Exaktheit des hs cTnI Assays bzgl. AMI hoch (Sensitivität: 90,7 %; Spezifität: 90,2 %); in Subgruppe von 62 Nicht-AMI-Pat. kein MACE im FU</p>				

Einleitung

Bonaca et al.	Prospective evaluation of the prognostic implications of improved assay performance with a sensitive assay for cTnI (46)	4513	NSTE-ACS-Pat.	1 J.
<p>Schlussfolgerung: Assoziation von erhöhten hs cTnI Werten (> 99. Perz.) mit signifikant erhöhter Mortalität und signifikant erhöhtem Risiko für AMI</p>				
Apple et al.	Role of monitoring changes in sensitive cTnI assay results for early diagnosis of AMI and prediction of risk of MACE (44)	381	NA-Pat. mit V.a. ACS	2 Mon.
<p>Schlussfolgerung: Assoziation von initial bei Aufnahme in der NA erhöhten hs cTnI Werten und erhöhter Mortalität und MACE (nicht signifik.); bei Kombin. v. initial erhöhten hs cTnI Werten mit Delta (>30%) Assoziation m. sign. erhöhter Mortalität u. MACE (hier: AMI, PCI, CABG)</p>				
Kavsak et al.	Hs cTnI measurement for risk stratification in a stable high-risk population (58)	2572	Population mit kardiovask. Erkrankung. u. RF	4,5 J. (Med.)
<p>Schlussfolgerung: Assoziation von erhöhten (> 99. Perz.) hs cTnI Werten und normwertigen (< 99. Perz.) hs Werten m. signifik. erhöhter Mortalität; je höher d. hs Werte, desto größer d. Mortal.</p>				
Mills et al.	Implementation of a sensitive cTnI assay and risk of recurrent AMI and death in patients with suspected ACS (50)	2092	Pat. mit V.a. ACS	1 J.
<p>Schlussfolgerung: In erster Studienphase in Gruppe mit mittel bis stark erhöhten hs cTnI Werten (> 99. Perz.) höchste Mortalität (signifikant); in zweiter Phase in Gruppe mit stark erhöhten hs cTnI Werten höchste Mortalität (signifikant)</p>				

Anmerkungen zu Tabelle 5: FU = Follow-Up, Mon. = Monate, J. = Jahre, ED = Emergency Department, NA = Notaufnahme, hs = high-sensitive bzw. hochsensitiv, ACS = Acute Coronary Syndrome, AMI = Akuter Myokardinfarkt bzw. Acute Myocardial Infarction, PCI = Percutane Coronare Intervention, CABG = Coronary Artery Bypass Graft, MACE = Major Adverse Cardiac Event, RF = Risikofaktor, Med = Median, DD = Differentialdiagnose, Std. = Stunden, V.a. = Verdacht auf, Pat. = Patient.

Auch wenn die Datenlage beim hs cTnT eindeutiger erscheint, kann im Hinblick auf hs cTnI zusammenfassend festgestellt werden, dass momentan wenige sowie z. T. widersprüchliche Daten über die prognostische Wertigkeit vorhanden sind. Insbesondere zur prognostischen Bedeutung der in der Notaufnahme durch die erste BE ermittelten hs cTnI Werte bei Patienten mit akuten kardiovaskulären Symptomen liegen kaum Daten vor. Es besteht daher weiterer Forschungsbedarf in den Gruppen von ACS-, AMI- und auch der Nicht-ACS-Patienten, die sich mit akuten Symptomen in der Notaufnahme vorstellen. Neben der Diagnostik sollte dabei einer der Schwerpunkte in Zukunft auf der Risikostratifizierung sowie der prognostischen Begutachtung der vermeintlich gesunden Nicht-ACS-Gruppe liegen, da diese Patienten in der Regel mit einer nichtischämischen oder sogar gänzlich nichtkardialen Enddiagnose schnell wieder aus der Notaufnahme entlassen werden.

2.8 Fragestellung

Das Ziel dieser Doktorarbeit soll sein, weitere Daten im Hinblick auf den klinischen Nutzen von hochsensitivem kardialem Troponin I hervorzubringen, insbesondere bezüglich der Wertigkeit von hs cTnI in der Prognostik bei Patienten mit akuten kardiovaskulären Symptomen in der Notaufnahme. Im Mittelpunkt soll dabei die prognostische Bedeutung der in der Notaufnahme durch die erste BE ermittelten hs cTnI Werte bei Patienten mit Verdacht auf ACS stehen. Die zur Ermittlung dieser Daten vorgesehenen primären Endpunkte der Studie sind erneute Hospitalisation bei MACE sowie Tod. Die vorliegende Arbeit behandelt folgende Fragen:

2.8.1 Diagnostik

2.8.1.1 Wie häufig kommen verschiedene kardiale Diagnosen in der gesamten Kohorte vor und welche Verteilung haben diese Diagnosen in den Patientengruppen mit normwertigen (< 99. Perzentile) und mit erhöhten (> 99. Perzentile) hs cTnI Werten?

2.8.2 Risikostratifizierung

2.8.2.1 Welchen GRACE-Risk-Score haben die Patienten der Kohorte, welchen GRACE-Risk-Score haben Patienten mit normwertigen (< 99. Perzentile) und mit erhöhten (> 99. Perzentile) hs cTnI Werten? Welchen GRACE-Risk-Score haben AMI- und Nicht-AMI-Patienten bzw. rehospitalisierte und verstorbene Patienten?

2.8.3 Prognostik

2.8.3.1 Wie häufig und auf Grund welcher Diagnose wurden Patienten bei MACE rehospitalisiert? Haben rehospitalisierte Patienten im Vergleich zu nicht rehospitalisierten Patienten andere hs cTnI Werte? Gibt es eine Korrelation zwischen der Rehospitalisierung und den Troponinwerten in den Patientengruppen mit normwertigen (< 99. Perzentile) oder erhöhten (> 99. Perzentile) hs cTnI Werten?

2.8.3.2 Welche Mortalitätsrate hat die gesamte Kohorte, welche Mortalitätsrate haben rehospitalisierte Patienten im Vergleich zu nicht rehospitalisierten Patienten und welche Mortalitätsrate haben Patienten mit normwertigen (< 99. Perzentile) im Vergleich zu Patienten mit erhöhten (> 99. Perzentile) hs cTnI Werten? Besteht bei den Ergebnissen eine Korrelation?

2.8.3.3 Welche Mortalitätsrate haben als nicht akut aus der Notaufnahme entlassene Nicht-AMI-Patienten im Vergleich zu den stationär aufgenommenen AMI-Patienten bzw. welche hs cTnI Werte hatten die verstorbenen Patienten in beiden Gruppen initial bei der Aufnahme in der Notaufnahme?

2.8.3.4 Welche Sensitivität, Spezifität bzw. welchen positiv und negativ prädiktiven Wert haben initiale hs cTnI Bestimmungen bei der Aufnahme in der Notaufnahme für die Prognose von MACE und Tod?

3 Studienpopulation, Material und Methoden

3.1 Studienplanung und Ethik

Die Vorbereitungen für die vorliegende Arbeit begannen im Jahr 2007 mit der detaillierten Planung des Studiendesigns und des Studienablaufs. Zuerst wurden ein Fragebogen zur Erfassung von Patientendaten, die Einwilligungserklärung sowie Patienteninformationen entworfen. Danach wurde in Zusammenarbeit mit der IT-Abteilung eine elektronische Case-Report-Form (eCRF) zur Dateneingabe und -sammlung konzipiert.

Ein Ethikantrag wurde eingereicht und nach dem positiven Ethikvotum des Ethikausschusses am Campus Virchow-Klinikum vom 22.03.2007 (Antragsnummer: EA2/030/07) nahm das Studienteam seine Arbeit auf. Alle Mitarbeiter verpflichteten sich, die 1996 verfasste, harmonisierte ICH-Leitlinie (International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use) für die EU, Japan und die USA, die eine Leitlinie zur guten klinischen Praxis (Good Clinical Practise / GCP) darstellt (71), sowie die Deklaration von Helsinki vom Weltärztebund (World Medical Association) aus dem Jahr 1996 (72) einzuhalten.

Das Vergleichskollektiv von 300 gesunden Charité-Mitarbeitern, welches die Bezeichnung BIC-1-Studie (Biomarkers In Cardiology) trägt, wurde zuerst eingeschlossen und im Jahr 2008 begann die Patientenrekrutierung für die vorliegende BIC-2-Leitsymptom-Studie.

Ich nahm meine Arbeit im Studienteam als einer von insgesamt fünf Doktoranden im Herbst 2008 auf und war unter Aufsicht unseres Studienarztes Herrn Dr. med. J. O. Vollert sowie unter Mithilfe der diensthabenden Ärzte in der Notaufnahme für die Rekrutierung, Befragung und Untersuchung der BIC-2-Studienpatienten zuständig. Zu diesem Zeitpunkt lag bereits ein positives Ethikvotum vor und die Rekrutierung der BIC-1-Patienten war abgeschlossen. Wir fünf Doktoranden nahmen unsere Arbeit im Jahr 2008 auf, als die Patientenrekrutierung für die BIC-2-Studie begann, und arbeiteten für den gesamten Zeitraum bis zur statistischen Auswertung im Herbst 2011 bzw. Frühjahr 2012 zusammen. Insgesamt wurde von den Studienärzten darauf geachtet, dass jeder Doktorand ungefähr gleich viel Zeit vor Ort investierte und eine vergleichbare Anzahl an BIC-2-Patienten zum Einschluss rekrutierte bzw. in der sich ab Frühjahr 2010 anschließenden Datenpflege betreute. Jeder der fünf Doktoranden

bearbeitete auf der Basis des gemeinsamen BIC-2-Datensatzes jedoch ein eigenständiges Thema mit einer Fragestellung zu einem eigenen Biomarker.

3.2 Studiendesign

Die BIC-2-Arbeit ist eine klinische Studie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Die Untersuchung ist prospektiv angelegt und wurde bizenitrisch im Campus Virchow-Klinikum und am Campus Charité Mitte durchgeführt. Der Patienteneinschluss begann im Februar 2008 und endete im August 2010. Ziel dieser Studie war die Erstellung einer Biomaterialdatenbank mit Blutproben von Patienten mit kardialen Leitsymptomen sowie die Sammlung umfangreicher klinischer Patientendaten zu deren Ergänzung. Dieses Material soll zur Identifizierung und Evaluierung neuer kardiologischer Biomarker genutzt werden. Außerdem soll mit dieser Datenbank in Zukunft eine schnelle und kostengünstige Testung klinisch relevanter Biomarker ermöglicht werden, da nicht für jeden Marker eigens eine prospektive Studie durchgeführt werden muss und das Probenarchiv einer nur geringfügig selektionierten Population entstammt.

3.3 Studienkollektiv

Da es sich bei der BIC-2-Studie um eine Pilotstudie handelt, waren auf Grund statistischer Erfahrungen mit ähnlichen Studien folgende Fallzahlen vorgesehen: Etwa 200 Brustschmerzpatienten und ca. 300 Luftnotpatienten. Letztendlich wurden 537 Patienten, die mit einem der beiden Leitsymptome in einer der beiden Notaufnahmen vorstellig wurden, eingeschlossen. Von den 537 Patienten wiesen beim Studienabschluss 232 Patienten das Leitsymptom Brustschmerz und 305 Patienten das Leitsymptom Dyspnoe auf. Die Ein- bzw. Ausschlusskriterien für die Patienten des BIC-2-Kollektivs sind in Tabelle 6 dargestellt.

Einschlusskriterien BIC-2	Ausschlusskriterien BIC-2
Volljährigkeit	Anämie < 10 g/dl
Einwilligungsfähigkeit	Schockzustand
Brustschmerz oder Luftnot als Leitsymptom	Lebenserwartung voraussichtlich < 6 Monate
	Rücknahme der Einwilligung
	Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung

Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien des BIC-2-Leitsymptom-Kollektivs.

3.4 Vergleichskollektiv

Das Vergleichskollektiv umfasst 300 gesunde Charité-Mitarbeiter und erhielt den Titel BIC-1-Studie. Von diesen 300 gesunden Probanden wurden 150 Mitarbeiter im Alter zwischen 18 und 40 Jahren sowie 150 Mitarbeiter im Alter zwischen 40 und 65 Jahren eingeschlossen. In beiden Altersgruppen waren die Hälfte der Probanden Männer und die andere Hälfte Frauen. Die Ein- und Ausschlusskriterien für das Vergleichskollektiv sind in Tabelle 7 dargestellt.

Einschlusskriterien BIC-1	Ausschlusskriterien BIC-1
Volljährigkeit	Kardiovaskuläre Erkrankungen
Einwilligungsfähigkeit	Stoffwechselerkrankungen
Körperliche Gesundheit	Abhängigkeitsverhältnis vom Studienleiter
Mitarbeiter der Charité Berlin	Kein vollwertiger Arbeitsvertrag (z. B. Studenten oder Auszubildende)
	Rücknahme der Einwilligung
	Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung

Tabelle 7: Ein- und Ausschlusskriterien des BIC-1-Vergleichskollektivs.

3.5 Studienablauf

3.5.1 Einschluss

Der Einschluss in die Vergleichsgruppe erfolgte, sobald sich ein Mitarbeiter auf den Charité-internen Aushang meldete. Die Aufnahme in die Leitsymptomgruppe erfolgte, sobald sich ein Patient mit einem der beiden Leitsymptome in einer Notaufnahme der beiden Charité-Standorte vorstellte. Grundsätzliche Voraussetzung für den Einschluss in ein der beiden Gruppen war, dass die Probanden durch das Studienteam über den Ablauf der Studie informiert wurden und durch ihre eigenhändige Unterschrift unter der Einverständniserklärung sowohl der Studienteilnahme als auch der persönlichen Datenerhebung zustimmten.

3.5.2 Dokumentation

3.5.2.1 Einheitliche Standards zur Dokumentation

Alle erfassten Daten wurden vom Studienteam in die elektronische Case-Report-Form übertragen. Da diese Dateneingabe durch verschiedene Mitarbeiter des Studienteams erfolgte, wurde vor Beginn eine eCRF-Schulung zu einheitlichen Standards bei der Dateneingabe durchgeführt wie auch eine gemeinsame Legende erarbeitet, die jedem Mitarbeiter während der Dateneingabe zur Verfügung stand.

3.5.2.2 Dokumentation der Daten des Vergleichskollektivs

Die Probanden des Vergleichskollektivs wurden vom Studienteam befragt. Hierbei wurden Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht und kardiovaskuläre Risikofaktoren protokolliert sowie der Blutdruck und die Herzfrequenz erfasst. Diese Daten wurden ohne Eintragung in die eCRF ausgewertet.

3.5.2.3 Dokumentation der Daten des Studienkollektivs

Zuerst erfolgte eine anamnestische Befragung mittels eines eigens für die Studie entworfenen Fragebogens. Hierbei wurden neben den persönlichen Daten und dem Leitsymptom folgende Informationen erfasst: Aktuelle Anamnese, Vorerkrankungen,

Methoden

Aufnahmeart in die Notaufnahme (Notarztwagen, Rettungswagen, andere), Alter, Geschlecht, Gewicht, Körpergröße, ethnische Herkunft, kardiovaskuläre Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Hyperurikämie), familienanamnestischer Myokardinfarkt oder apoplektischer Insult, Raucherstatus, Alkoholkonsum, eine eigenanamnestisch bekannte Angina pectoris, eine bekannte Koronare Herzkrankheit, ein bekannter Myokardinfarkt, eine angeborene Herzerkrankung, eine bekannte Herzklappenerkrankung oder eine bekannte Kardiomyopathie, eine bekannte Herzinsuffizienz, vorangegangene kardiologische Untersuchungen und Interventionen (Echokardiographie, Koronarangiographie, PCI, Bypass- oder Herzklappenoperation, Zustand nach (Z. n.) Defibrillation oder Schrittmacher-Implantation), Z. n. Implantation eines Assist-Devices oder einer Herztransplantation, weitere eigenanamnestisch bekannte Diagnosen (Transitorisch Ischämische Attacke / TIA oder apoplektischer Insult, Synkope, Chronic Obstructive Pulmonary Disease / COPD, Pulmonale Hypertension, Nierenerkrankung, Dialysepflichtigkeit, Leberzirrhose, Hepatitis B oder C, HIV-Infektion, Periphere Arterielle Verschluss-Krankheit / PAVK, tumoröse Erkrankungen, Depression) sowie die aktuelle Medikation.

Im Anschluss erfolgte eine internistische körperliche Untersuchung der Patienten, welche notfallmedizinisch und symptomorientiert durchgeführt wurde. Hierbei wurden neben den Vitalparametern (Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung und Körpertemperatur) folgende Befunde dokumentiert: Belastungsdyspnoe, Ruhedyspnoe, periphere Ödeme, Halsvenenstauung, pulmonale Rasselgeräusche sowie Herzgeräusche.

Zusätzlich wurden umfangreiche Patientendaten aus der Krankengeschichte, aus dem Erste-Hilfe-Schein, über die weiterführende Diagnostik und Therapie (ähnlich den oben genannten, in der Vorgeschichte abgefragten Untersuchungen und Interventionen) sowie über den in-hospitalen Verlauf gesammelt. Alle Daten wurden in die eCRF übertragen. Abbildung 7 zeigt den verwendeten Fragebogen.

Die Patienten des BIC-1-Kontrollkollektivs erhielten ebenfalls bei Einschluss eine Blutentnahme, wobei der gleiche BD Vacutainer® verwendet wurde. Auch diese Proben wurden sofort gekühlt und ins Labor transportiert.

3.5.4 Diagnosen

Die Haupt- und Nebendiagnosen der Patienten des BIC-2-Leitsymptomkollektivs wurden als Goldstandard-Diagnosen durch einen Facharzt für Kardiologie gestellt, der nicht an der Durchführung der Studie beteiligt war. Es wurde hierbei in 15 Hauptdiagnosen und multiple Nebendiagnosen unterschieden. Die Diagnosekriterien wurden entsprechend den Empfehlungen in den jeweiligen Leitlinien angewendet. Die Troponinwerte wurden hierbei durch einen konventionellen Viertgenerations-cTnI Assay ermittelt. In Tabelle 8 sind die Hauptdiagnose-Gruppen aufgelistet, denen die Studienteilnehmer der BIC-2-Studie bei ihrer Entlassung zugeordnet wurden.

Hauptdiagnose-Gruppen des BIC-2-Leitsymptomkollektivs
Koronare Herzkrankheit
Instabile Angina pectoris
STEMI
NSTEMI
Akute Herzinsuffizienz (AHF)
Chronische Herzinsuffizienz (CHF)
Kardiale Erkrankungen anderer Genese (Other Cardiac Condition / OCC)
Vorhofflimmern (VHF)
Lungenarterienembolie (LAE)
COPD / Asthma bronchiale
Arterielle Hypertonie
Pneumonie
Nichtkardiale Brustschmerzen
Ausschluss Akuter Myokard-Infarkt
Andere Erkrankungen

Tabelle 8: Endgültige Hauptdiagnose-Gruppen bei Patienten der BIC-2-Studie.

3.5.5 Follow-Up

Die Nachbetreuung der Patienten des BIC-2-Kollektivs wurde 90 Tage nach der erstmaligen Vorstellung in der Notaufnahme in Form einer telefonischen oder postalischen Nachbefragung durchgeführt. Hierbei wurden die primären Endpunkte „Rehospitalisierung“ (in ein Krankenhaus) und „Tod“ erfasst. Im Fall einer Rehospitalisierung während des Follow-Up-Zeitraums wurde der Entlassungsbericht der entsprechenden Klinik angefordert. Hierbei wurden neben den allgemeinen Rehospitalisierungsdaten (Datum, Ort) erneut Gewicht, Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz, Wiederaufnahme-Diagnose, weiterführende Diagnostik und Therapie während der erneuten Hospitalisierung (ähnlich den unter 3.5.2.3 aufgeführten, vorangegangenen kardialen Untersuchungen und Interventionen) und die Medikation zum Zeitpunkt der Rehospitalisierung erfasst. Ebenfalls wurde erfragt, ob der Patient wieder entlassen werden konnte oder verstarb. In Fällen, in denen die Kontaktaufnahme nach 90 Tagen mehrfach telefonisch und schriftlich nicht erfolgreich war, wurde eine Anfrage auf Melderegisterauskunft beim zuständigen Landesamt für Bürger- und Ordnungsangelegenheiten in Berlin gestellt. Hierbei wurde erfragt, ob der Studienteilnehmer verstorben ist. Alle Follow-Up-Daten wurden vom Studienteam ebenfalls in die eCRF eingetragen.

3.6 Monitoring

Nach der Vervollständigung der eCRF wurde ein externes Monitoring durch das Institut für medizinische Forschung der Firma Mercura (Berlin, Deutschland) durchgeführt. Hierbei wurde stichprobenartig im Zeitraum von April 2010 bis November 2010 bei 25 Patienten die Dateneingabe vollständig auf Richtigkeit überprüft und bei allen anderen eingeschlossenen Patienten die Basisparameter kontrolliert. Das Basis-Check-Up umfasste die Überprüfung der Einverständniserklärung, die Ein- und Ausschlusskriterien, die Leitsymptomzuordnung, das Vorhandensein und den Zeitrahmen der Follow-Up-Ergebnisse sowie die Richtigkeit der primären Endpunkte der Studie „Rehospitalisierung“ und „Tod“.

3.7 Biomarkerbestimmung

3.7.1 Probenverarbeitung

Um präanalytische Fehler zu vermeiden, wurden alle Blutproben von beiden Patientenkollektiven (BIC-1 und BIC-2) innerhalb von zwei Stunden nach dem Zeitpunkt der Blutentnahme im Zentrallabor weiterverarbeitet. Zuerst wurden die abgenommenen Blutproben in den Lithium-Heparin-Plasma-Röhrchen mit Trenngel für zehn Minuten bei 3000 g zentrifugiert (g = Vielfaches der Erd- oder Gravitations-Beschleunigung). Nach der Zentrifugation wurde der nun oberhalb des Trenngels befindliche Plasmaanteil mittels einer Eppendorf-Pipette abpipettiert und in Aliquots gefüllt. Aus einer Blutprobe wurden bis zu sechs Aliquots zu je 0,5 ml mit Plasmaüberstand gefüllt, wobei das sechste und letzte Aliquote mit dem Restmaterial befüllt wurde. Die unterhalb des Trenngels befindlichen, zellulären Anteile der Blutprobe wurden entsorgt. Anschließend wurden die Aliquots mit den Plasmaproben zuerst für eine Woche bei -20 °C eingefroren und dann ins Zentrallabor der Charité überführt, wo die Proben pseudonymisiert, in ein Probenregister aufgenommen und bei -80 °C eingelagert wurden.

3.7.2 Hochsensitive Troponinbestimmung

3.7.2.1 Messgerät

Die Bestimmung der hochsensitiven Troponin I Werte aus den Plasmaproben von beiden Patientenkollektiven (BIC-1 und BIC-2) erfolgte mit einem ARCHITECT® ci8200 STAT High Sensitive Troponin I Assay der Firma Abbott Laboratories (Abbott Park, Illinois, USA).

3.7.2.2 Testprinzip

Der Abbott ARCHITECT® ci8200 STAT High Sensitive Troponin I Assay ist ein Chemilumineszenz Mikropartikel Immunoassay (CMIA), der in zwei Schritten die cTnI Konzentration in der Plasmaprobe ermittelt (86). Im ersten Schritt wird die Plasmaprobe mit magnetisierbaren Mikropartikeln inkubiert, die eine monoklonale Anti-cTnI-Antikörper-Beschichtung aufweisen. Es bilden sich hierbei Troponin-Antikörper-

Komplexe. Im zweiten Schritt wird Acridinium Konjugat hinzugegeben, das ebenfalls aus einem monoklonalen Anti-cTnI-Antikörper und zusätzlich aus einem an den Antikörper gebundenen Acridinium-Ester besteht. Das Acridinium Konjugat bindet sich mittels des Anti-cTnI-Antikörpers gleichfalls an das Troponin I, wodurch in diesem Schritt Antikörper-cTnI-Antikörper-Komplexe entstehen, die mit einem Acridinium-Ester markiert sind. Nach einem Waschvorgang, bei dem die ungebundenen Mikropartikel und Konjugatreste entfernt werden, sind nun nur noch die mittels des Acridinium-Esters markierten und durch einen Magneten gebundenen Antikörper-cTnI-Antikörper-Komplexe in der Lösung vorhanden. Nun wird der Acridinium-Ester durch die Zugabe der Pre-Triggerlösung vom Antikörper-cTnI-Antikörper-Komplex abgespalten und anschließend durch die Zugabe der Triggerlösung ein alkalisches Milieu erzeugt, in dem eine Chemilumineszenz-Reaktion erfolgt. Bei dieser Chemilumineszenz-Reaktion erfolgt eine Lichtemission, die vom optischen System des Abbott ARCHITECT® ci8200 Immunoassay in Relative Light Units (RLU) gemessen wird. Hierbei besteht eine direkte Korrelation zwischen der Troponinmenge in der Probe und den gemessenen RLUs. Zur Bestimmung der Konzentration der hs cTnI Werte werden die RLUs nun mit einer Standardkurve verglichen, auf der eine zu den gemessenen RLUs äquivalente cTnI Konzentration abgelesen werden kann. Die Standardkurve wurde zuvor in einem Kalibrierungsverfahren erstellt und danach bereits mit Kontrollproben, bei denen die hs cTnI Konzentration bekannt war, verifiziert (86).

3.7.3 Erhöhte hochsensitive Troponinwerte

Beim klinischen Einsatz eines Troponin-Assays ist dessen Präzision von großer Bedeutung. Bei der Diagnostik eines akuten Myokardinfarktes bedeutet dies beispielsweise, dass der Assay einerseits mit hoher Sicherheit einen erhöhten Troponinwert / AMI (positiv prädiktiver Wert), andererseits mit großer Verlässlichkeit auch einen nicht erhöhten Troponinwert / Ausschluss AMI (negativ prädiktiver Wert) anzeigen muss (3).

In den Notaufnahmen der Charité Universitätsmedizin Berlin wurden während des Studienzeitraums konventionelle Viertgenerations-cTnI Assays eingesetzt, bei denen der Cutoff für erhöhte Troponinwerte bei 100 pg/ml (=0,1 ng/ml) lag.

In den aktuellen ESC-Leitlinien (3, 75) wird ein erhöhter hochsensitiver Troponin (hs cTn) Wert als ein über der 99. Perzentile (= oberer Grenzwert) einer gesunden

Referenzpopulation liegender Wert definiert. Außerdem sollte bei einem hochsensitiven Troponin-Assay der Variationskoeffizient und damit die Messungenauigkeit beim oberen Grenzwert $\leq 10\%$ betragen sowie für mindestens 50 % der gesunden Probanden, idealerweise für mehr als 95 %, ein Wert zwischen der 99. Perzentile und der Detektionsgrenze messbar sein (3, 63, 68, 75).

Die 99. Perzentile im BIC-1-Vergleichskollektiv wurde mit dem Abbott ARCHITECT® ci8200 STAT High Sensitive Troponin I Assay bestimmt und lag für das Kollektiv der 300 gesunden Charité-Mitarbeiter bei 23,72 pg/ml. Bei einer Konzentration von 4,7 pg/ml beträgt der Variationskoeffizient laut Abbott Laboratories 10 %. Insgesamt konnte bei 27 % der gesunden Probanden im BIC-1-Vergleichskollektiv ein hs cTnI Wert oberhalb der Detektionsgrenze gemessen werden.

3.8 Statistische Auswertung

Die statistische Verwertung der Daten erfolgte mit der Software SPSS (Statistical Package for the Social Science) von der Firma IBM (International Business Machines Corporation, Armonk, New York, USA). Es wurde die Software-Version IBM® SPSS® Statistics 20 für Windows verwendet.

Für die Charakterisierung der Patienten wurden für nominale und ordinale Variablen Häufigkeitstabellen mit absoluten und relativen Häufigkeiten erstellt. Stetige und diskrete numerische Variablen wurden anhand des Medians sowie der Interquartilsabstände (IQR) beschrieben. Für den Vergleich zwischen verschiedenen Patientensubgruppen wurden die Daten dementsprechend aufgeteilt.

Um den Unterschied zwischen zwei Gruppen zu untersuchen, wurde für nominale und ordinale Variablen der Chi-Quadrat-Test verwendet und für stetige und diskrete numerische Variablen der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test. Ein p-Wert von unter 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Zur graphischen Darstellung der Verteilung der hs cTnI Werte in den verschiedenen Patientengruppen wurden Boxplots erstellt.

Zur Ermittlung der prognostischen Wertigkeit von hs cTnI wurden ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristics) erstellt und die AUC (Area Under Curve) berechnet. Die hier angegebenden p-Werte beziehen sich auf die Signifikanz der Abweichung der AUC vom Zufall, d. h. einer AUC von 0,5.

Methoden

Die dargestellten Kaplan-Meier-Kurven zeigen die Überlebensfunktion bzw. die Rehospitalisierungsrate der Patienten über die Zeit in hs cTnI-Quartilen.

Die Berechnung von Sensitivität und Spezifität erfolgte mit Hilfe einer Vierfeldertafel. Exemplarisch erfolgt die Darstellung der Vierfeldertafel sowie der Formeln zur Berechnung der Sensitivität, Spezifität sowie des positiv bzw. negativ prädiktiven Wertes (hier mit dem Zahlenbeispiel für die Testgütekriterien des hs cTnI Assays für die Prognose des Endpunktes „Tod“ (im Gesamtkollektiv), Tabelle 18, S. 74).

	Krank / Tod	Gesund / Überleben	Gesamt
Test positiv	9 (a)	162 (b)	171 (a + b)
Test negativ	11 (c)	352 (d)	363 (c + d)
Gesamt	20 (a + c)	514 (b + d)	534 (a + b + c + d)

Sensitivität $= a / (a + c) = 9 / (20) = 0,45 = 45 \%$

Spezifität $= d / (b + d) = 352 / (514) = 0,68 = 68 \%$

Positiv prädiktiver Wert $= a / (a + b) = 9 / (171) = 0,05 = 5 \%$

Negativ prädiktiver Wert $= d / (c + d) = 352 / (363) = 0,97 = 97 \%$

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

4.1.1 Basisinformationen und klinische Daten des gesamten Kollektivs

In die BIC-2-Studie wurden 537 Notaufnahme-Patienten eingeschlossen, davon 232 Patienten mit dem Leitsymptom Brustschmerz (43,2 %) und 305 Patienten mit dem Leitsymptom Dyspnoe (56,8 %). Der Altersmedian im Gesamtkollektiv lag bei 66 Jahren (IQR: 56-73), 336 Teilnehmer waren männlich (62,6 %). In der konventionellen Troponinmessung wiesen insgesamt 20,6 % der Patienten erhöhte Werte auf (n=102), 79,4 % hatten keine erhöhten Troponinwerte (n=393) und für 42 Probanden lag kein initialer Troponinwert aus der Routinemessung vor. Bei 45,1 % aller Patienten wurde eine Koronarangiographie durchgeführt (n=242), bei 24,5 % erfolgte eine PCI (n=130). Weitere Basisdaten des gesamten Kollektivs sind in Tabelle 9 dargestellt, weitere klinische Charakteristika in Tabelle 10 und 11.

4.1.2 Basisinformationen und klinische Daten der Patientensubgruppen mit erhöhten und normwertigen hs cTn Werten

Von insgesamt 537 eingeschlossenen Patienten hatten 171 Patienten (31,8 %) einen über die 99. Perzentile (23,72 pg/ml) der gesunden Referenzgruppe erhöhten hs cTnI Wert. In der Subgruppe mit erhöhten hs cTnI Werten lag der Altersmedian bei 68 Jahren (IQR: 61-75 Jahre), 68,4 % der Teilnehmer waren männlich (n=117). In der konventionellen Troponinmessung wiesen 60,6 % der Patienten einen erhöhten Wert auf (n=97). Bei 62,6 % der Probanden erfolgte eine Koronarangiographie (n=107), bei 40,7 % wurde eine PCI durchgeführt (n=68).

Die anderen 366 der 537 Patienten (68,2 %) wiesen einen normwertigen hs cTnI Wert unterhalb der 99. Perzentile auf. Hier lag der Altersmedian bei 64 Jahren (IQR: 55-72 Jahre), 59,8 % waren Männer (n=219). In der konventionellen Troponinmessung wiesen 98,5 % der Patienten einen normwertigen Wert auf (n=330), 36,9 % erhielten eine Koronarangiographie (n=135), 17,0 % eine PCI (n=62).

Weitere Basischarakteristika sowie klinische Daten dieser beiden Subgruppen sind in den Tabellen 9, 10 und 11 dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 9: Basisdaten aller 537 Studienpatienten sowie der Subgruppen mit erhöhten bzw. normwertigen hs cTnI Werten:

	Alle Patienten (n=537)	hs cTnI erhöht (n=171)	hs cTnI normal (n=366)	p-Wert (Vergleich erh./norm.)
Allgemeine Patientendaten:				
Altersmedian (in Jahren) (25. / 75. Perzentile)	66 (56 / 73)	68 (61 / 75)	64 (55 / 72)	<0,0001
Männliche Teilnehmer in % (n)	62,6 (336)	68,4 (117)	59,8 (219)	0,055
Body-Mass-Index (BMI) (25. / 75. Perzentile)	27,3 24,2/31,1	27,3 24,3/30,8	27,2 24,2/31,1	0,997
Kardiovask. Risikofaktoren in % (n):				
Hypertonie	69,6 (373)	73,1 (125)	67,9 (248)	0,473
Hyperlipidämie	52,5 (281)	56,1 (96)	50,8 (185)	0,485
Diabetes mellitus	26,6 (142)	32,2 (55)	24,0 (87)	0,112
Hyperurikämie	9,2 (49)	10,0 (17)	8,8 (32)	0,902
Nikotinabusus	30,0 (160)	30,4 (52)	29,8 (108)	0,837
Ex-Nikotinabusus	32,0 (171)	33,3 (57)	31,4 (114)	0,612
Pos. Familienhistorie AMI (< 60. Lj.)	26,8 (143)	15,2 (26)	32,2 (117)	<0,0001
Pos. Fam.-Hist. Apoplektischer Insult	20,6 (110)	24,1 (41)	19,0 (69)	0,080

Ergebnisse

Tabelle 10: Routinelabor aller 537 Studienpatienten sowie der Subgruppen mit erhöhten bzw. normwertigen hs cTnI Werten:

Routinelabor (Angaben im Median)	Alle Patienten (n=537)	hs cTnI erhöht (n=171)	hs cTnI normal (n=366)	p-Wert (Vergleich erh./norm.)
Kreatinin (mg/dl) (25. / 75. Perzentile)	0,98 0,82/1,21	1,09 0,87/1,51	0,96 0,80/1,12	<0,0001
Triglyceride (mg/dl) (25. / 75. Perzentile)	123* 64/182*	94* 26/160*	129* 65/192*	0,209*
High Density Lipoprotein (HDL) (mg/dl) (25. / 75. Perzentile)	44* 34/59*	39* 33/44*	46* 38/64*	0,117*
Low Density Lipoprotein (LDL) (mg/dl) (25. / 75. Perzentile)	102* 84/136*	112* 89/143*	100* 73/124*	0,154*
C-reaktives Protein (CRP) (mg/dl) (25. / 75. Perzentile)	0,38 0,12/1,41	0,76 0,22/2,33	0,27 0,11/0,85	<0,0001
Konventionelles Troponin I (µg/ml) (25. / 75. Perzentile)	0,01 0,00/0,06	0,15 0,05/0,51	0,01 0,00/0,02	<0,0001

Anmerkung: Die mit * gekennzeichneten Werte beziehen sich nur auf 39 Patienten (Triglyceride) bzw. auf 51 Patienten (HDL und LDL) des Kollektivs, nicht auf alle 537 Patienten.

Ergebnisse

Tabelle 11: Klinische Daten aller 537 Studienpatienten sowie der Subgruppen mit erhöhten bzw. normwertigen hs cTnI Werten:

	Alle Patienten (n=537)	hs cTnI erhöht (n=171)	hs cTnI normal (n=366)	p-Wert (Vergleich erh./norm.)
Vitalparameter:				
Herzfrequenz im Median (in bpm) (25. / 75. Perzentile)	80 69 / 97	84 73 / 108	78 68 / 91	<0,0001
Systol. Blutdruck im Median (mmHg) (25. / 75. Perzentile)	140 126/157	141 120/154	140 127/159	0,269
Diastol. Blutdruck im Median (mmHg) (25. / 75. Perzentile)	82 71 / 91	81 68 / 93	82 72 / 91	0,453
Sauerstoffsättigung (in %) (25. / 75. Perzentile)	97 94 / 98	96 92 / 98	97 95 / 99	0,026
Atemfrequenz im Median (pro min) (25. / 75. Perzentile)	16 14 / 18	16 15 / 19	16 14 / 18	0,056
Körpertemperatur (in °C) (25. / 75. Perzentile)	36,2 36,0/36,4	36,2 36,0/36,5	36,2 36,0/36,4	0,908
Klin. Interventionen u. Parameter:				
Elektrokardiogramm in % (n)	99,6 (535)	99,4 (170)	99,7 (365)	0,581
Konvent. cTn Messung erhöht in % (n)	20,6 (102)	60,6 (97)	1,5 (5)	<0,0001
Konv. cTn Mess. normwertig in % (n)	79,4 (393)	39,4 (63)	98,5 (330)	<0,0001
Glomeruläre Filtrationsrate (n. MDRD) (25. / 75. Perzentile)	69,9 55,5/86,0	62,4 41,6/79,9	72,5 59,3/87,7	<0,0001
Echokardiographie in % (n)	46,0 (245)	64,1 (109)	37,5 (136)	<0,0001
LVEF im Median (25. / 75. Perzentile)	55 45 / 65	50 35 / 60	60 50 / 65	<0,0001
Koronarangiographie in % (n)	45,1 (242)	62,6 (107)	36,9 (135)	<0,0001
PCI in % (n)	24,5 (130)	40,7 (68)	17,0 (62)	<0,0001

Anmerkung: 42 Patienten erhielten keine konventionelle cTn Messung, zwei Patienten kein EKG. Von den beiden Pat. ist einer männlich, 67 J., Leitsymptom Dyspnoe, Hauptdiagnose exazerbiertes Asthma bronchiale. Die zweite Pat. ist weiblich, 73 J., Leitsymptom Dyspnoe, Hauptdiagnose Pneumonie.

Tabelle 12: Primäre Endpunkte der Studie bei allen 537 Patienten sowie in den Subgruppen mit erhöhten und normwertigen hs cTnI Werten:

Primäre Endpunkte der Studie	Alle Patienten (n=537)	hs cTnI erhöht (n=171)	hs cTnI normal (n=366)	p-Wert (Vergleich erh./norm.)
Rehospitalisierung in % (n)	17,0 (87)	19,4 (32)	15,9 (55)	0,378
Verstorbene Patienten in % (n)	3,7 (20)	5,3 (9)	3,0 (11)	0,225

Anmerkung: Die Angaben beziehen sich auf die Grundgesamtheit mit valider Endpunktinformation.

4.1.3 Verteilung der Hauptdiagnosen im gesamten Patientenkollektiv

Die häufigsten endgültigen Hauptdiagnosen im Gesamtkollektiv waren bei der initialen Aufnahme instabile Angina pectoris (21 %), STEMI und NSTEMI zusammengefasst als AMI (14,2 %), nichtkardiale Brustschmerzen (13,2 %), akute (AHF) und chronische Herzinsuffizienz (CHF) zusammengefasst als Herzinsuffizienz (10,0 %) sowie arterielle Hypertonie (9,5 %).

Die prozentuale Verteilung der anderen Hauptdiagnosen ist in Tabelle 13 dargestellt.

4.1.4 Verteilung der Hauptdiagnosen in den Subgruppen mit erhöhten und normwertigen hs cTnI Werten

In der Patienten-Subgruppe mit erhöhten hs cTnI Werten waren bei erstmaliger Aufnahme die endgültigen Hauptdiagnosen NSTEMI (31,6 %), akute Herzinsuffizienz (16,4 %) und STEMI (9,4 %) führend.

In der Untergruppe mit normwertigen hs cTnI Werten waren die häufigsten Diagnosen instabile Angina pectoris (28,7 %), nichtkardiale Brustschmerzen (18,6 %), arterielle Hypertonie (11,2 %) und COPD bzw. Asthma bronchiale (10,1 %).

Weitere Informationen zur prozentualen Verteilung der Hauptdiagnosen in den Gruppen mit erhöhten bzw. normwertigen hs cTnI Werten sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Prozentuale Verteilung der Hauptdiagnosen bei initialer Aufnahme unter allen Patienten sowie in den Subgruppen (erhöhtes / normwertiges hs cTnI):

Hauptdiagnosen bei initialer Aufnahme	Alle Patienten (n=537)	hs cTnI erhöht (n=171)	hs cTnI normal (n=366)	p-Wert (Vergleich erh./norm.)
KHK in % (n)	0,4 (2)	0	0,5 (2)	0,333
UA in % (n)	21,0 (113)	4,7 (8)	28,7 (105)	<0,0001
STEMI in % (n)	3,4 (18)	9,4 (16)	0,5 (2)	<0,0001
NSTEMI in % (n)	10,8 (58)	31,6 (54)	1,1 (4)	<0,0001
AHF in % (n)	8,9 (48)	16,4 (28)	5,5 (20)	<0,0001
CHF in % (n)	1,1 (6)	1,2 (2)	1,1 (4)	0,937
VHF in % (n)	6,5 (35)	5,3 (9)	7,1 (26)	0,421
Kard. Erkrank. anderer Gen. % (n)	3,9 (21)	6,4 (11)	2,7 (10)	0,039
LAE in % (n)	2,0 (11)	4,1 (7)	1,1 (4)	0,022
COPD / Asthma in % (n)	8,2 (44)	4,1 (7)	10,1 (37)	0,018
Arterielle Hypertonie in % (n)	9,5 (51)	5,8 (10)	11,2 (41)	0,049
Pneumonie in % (n)	5,0 (27)	6,4 (11)	4,4 (16)	0,309
Nichtkard. Brustschmerzen in % (n)	13,2 (71)	1,8 (3)	18,6 (68)	<0,0001
Ausschluss AMI in % (n)	2,6 (14)	0,6 (1)	3,6 (13)	0,044
Andere in % (n)	3,4 (18)	2,3 (4)	3,8 (14)	0,373

4.1.5 Outcome im Gesamtkollektiv

Von den insgesamt 537 Patienten wurden innerhalb des 90-tägigen Follow-Up-Zeitraums 17,0 % der Patienten (n=87) erneut hospitalisiert (siehe Tabelle 12). Die am häufigsten ursächliche Diagnose für eine Rehospitalisierung war mit 48,8 % die arterielle Hypertonie. Am zweithäufigsten im Gesamtkollektiv war mit 37,6 % das ACS. Die Diagnosen, die am häufigsten bei einer Rehospitalisierung gestellt wurden, sind in Tabelle 14 dargestellt (hierbei waren mehrere Diagnosen pro Rehospitalisierung möglich). Die Mortalitätsrate im Gesamtkollektiv lag im 90-tägigen Follow-Up-Zeitraum bei 3,7 %, das entspricht 20 verstorbenen Patienten (siehe Tabelle 12).

4.1.6 Outcome in den Patientengruppen mit erhöhten und normwertigen hs cTn Werten

Von den 171 Patienten mit erhöhten hs cTnI Werten wurden innerhalb des 90-tägigen Follow-Up-Zeitraums 19,4 % der Patienten (n=32) erneut hospitalisiert (siehe Tabelle 12). Die häufigsten ursächlichen Diagnosen für eine Rehospitalisierung waren mit 56,3 % die arterielle Hypertonie (n=18) und mit 46,9 % die chronische Herzinsuffizienz (n=15, siehe Tabelle 14). Die Mortalitätsrate in der Gruppe mit erhöhten hs cTnI Werten lag im Follow-Up-Zeitraum bei 5,3 %, das entspricht neun verstorbenen Patienten (siehe Tabelle 12).

Von den 366 Patienten mit normwertigen hs cTnI Werten wurden innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums 15,9 % der Patienten (n=55) rehospitalisiert (siehe Tabelle 12). Die häufigsten ursächlichen Diagnosen waren mit 44,4 % die arterielle Hypertonie (n=24) und an zweiter Stelle mit 41,5 % das ACS (n=22, siehe Tabelle 14). Die Sterblichkeitsrate in der Patientengruppe mit normwertigen hs cTnI Werten lag während der 90-tägigen Nachbetreuung bei 3,0 % (n=11, siehe Tabelle 12).

Weitere Diagnosen, die bei der Rehospitalisierung eine Rolle spielten, sind in Tabelle 14 dargestellt (die Nennung mehrerer Diagnosen pro Rehospitalisierung war möglich).

Tabelle 14: Diagnosehäufigkeiten bei erneuter Hospitalisierung während des Follow-Up-Zeitraums im Gesamtkollektiv sowie in den Subgruppen:

Diagnosen bei Rehospitalisierung (Mehrfachnennung möglich)	Alle Patienten (n=87)	hs cTnI erhöht (n=32)	hs cTnI normal (n=55)	p-Wert (Vergleich erh./norm.)
Arterielle Hypertonie in % (n)	48,8 (42)	56,3 (18)	44,4 (24)	0,363
ACS in % (n)	37,6 (32)	31,3 (10)	41,5 (22)	0,298
Kard. Erkrank. anderer Gen. in % (n)	32,6 (28)	37,5 (12)	29,6 (16)	0,589
CHI in % (n)	29,4 (25)	46,9 (15)	18,9 (10)	0,016
Kardiale Arrhythmie in % (n)	23,3 (20)	28,1 (9)	20,4 (11)	0,417
COPD / Asthma in % (n)	9,4 (8)	9,4 (3)	9,4 (5)	0,736

Anmerkung: Mehrfachzuordnungen von ursächlichen Diagnosen pro Patient waren möglich.

4.2 Diagnostik

4.2.1 Basisdaten zur Diagnostik

Die hs cTnI Werte des gesamten Patientenkollektivs (537 Patienten) lagen im Median bei 8,1 pg/ml, die 25. und 75. Perzentile bei 2,8-57,3 pg/ml. Die Gruppe mit Dyspnoe als Leitsymptom hatte im Vergleich zu den Patienten mit Brustschmerzen als Leitsymptom signifikant höhere hs cTnI Werte ($p=0,009$). Der hs cTnI Wert der 305 Dyspnoe-Patienten wurde im Median bei 10,0 (3,3-60,8) pg/ml gemessen, 105 der Dyspnoe-Patienten (34,4 %) hatten erhöhte hs cTnI Werte. Bei den 232 Brustschmerzpatienten lag der hs cTnI Wert im Median bei 6,4 (2,3-42,5) pg/ml und 66 von ihnen (28,4 %) hatten erhöhte hs cTnI Werte.

4.2.2 Hs cTnI Werte bei verschiedenen Hauptdiagnosen

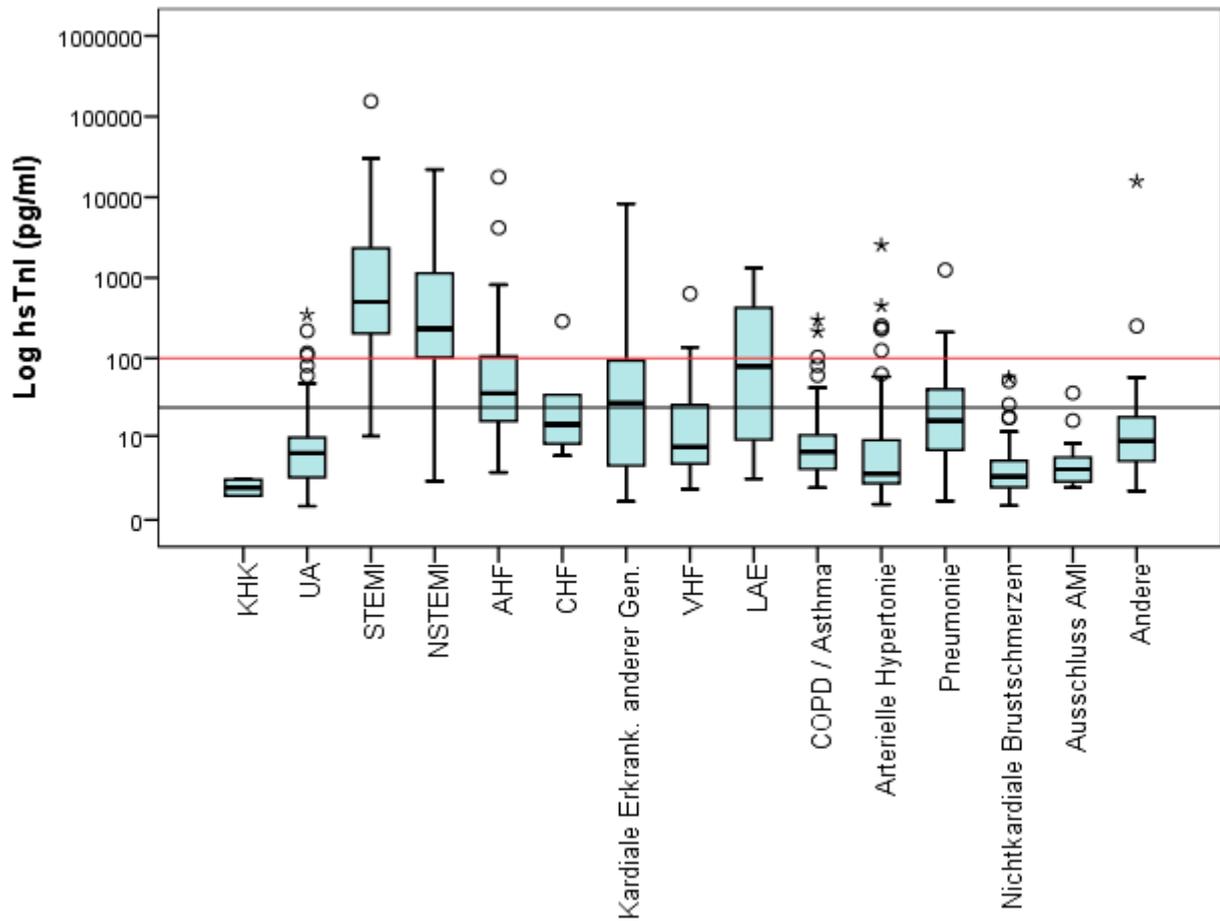
Der Wertebereich der hs cTnI Werte war in den 15 Hauptdiagnosegruppen der Studie unterschiedlich. Von insgesamt 537 eingeschlossenen Patienten erhielten, wie bereits in Tabelle 13 dargestellt, bei der Erstaufnahme 14,2 % bzw. 76 Patienten die endgültige Hauptdiagnose AMI (18 Teilnehmer hatten einen STEMI, 58 einen NSTEMI). Die restlichen 461 Patienten (85,8 %) wurden als Nicht-AMI-Patienten klassifiziert. Patienten mit AMI hatten signifikant höhere hs cTnI Werte als Patienten ohne AMI ($p<0,0001$). Die hs cTnI Werte der AMI-Patienten lagen im Median bei 320,0 (128,8-1165,3) pg/ml, die hs cTnI Werte der Nicht-AMI-Gruppe wurden im Median bei 6,1 (2,6-17,8) pg/ml gemessen.

In Abbildung 8 wird in Boxplots jeweils der hs cTnI Wertebereich in den endgültigen Diagnosegruppen bei initialer Aufnahme dargestellt.

In Tabelle 15 sind die dazugehörigen Median- und Perzentilwerte aufgeführt. Besonders zu erwähnen ist hierbei, dass in allen Hauptdiagnosegruppen, außer der KHK-Gruppe, über die 99. Perzentile erhöhte hs cTnI Werte nachweisbar waren. Die höchsten hs cTnI Werte hatten, neben den Patienten mit STEMI (504; 194-2702 pg/ml) oder NSTEMI (232; 101-1141 pg/ml), Patienten mit akuter Herzinsuffizienz (36; 15-106 pg/ml), kardialen Erkrankungen anderer Genese (27; 3-102 pg/ml) und Lungenarterienembolie (79; 5-433 pg/ml). In diesen fünf Hauptdiagnosegruppen lag sogar der Medianwert oberhalb der 99. Perzentile (23,72 pg/ml).

Ergebnisse

Abbildung 8: Boxplot-Darstellung des Wertebereichs der hs cTnI Werte bei den Hauptdiagnosen bei initialer Aufnahme:



Anmerkung: Die schwarze Linie zeigt den Cutoff der 99. Perzentile bei 23,72 pg/ml, gemessen in der gesunden Referenzpopulation der BIC-1-Studie. Die rote Linie kennzeichnet den alten Cutoff des Viertgenerations-cTnI-Assays, der bei 100 pg/ml (=0,1 ng/ml) lag.

Ergebnisse

Tabelle 15: Hs cTnI Werte in den 15 Hauptdiagnosegruppen bei Erstaufnahme:

Hauptdiagnosen bei initialer Aufnahme	hs cTnI in pg/ml (Median)	hs cTnI in pg/ml (25. / 75. Perz.)
KHK	1,6	1,0 / 2,2
UA	5,7	2,4 / 9,5
STEMI	504,0	193,9 / 2702,2
NSTEMI	232,2	101,2 / 1141,2
AHF	35,9	15,3 / 105,8
CHF	14,4	7,2 / 98,2
VHF	7,1	3,9 / 28,0
Kardiale Erkrank. anderer Genese	27,1	3,4 / 101,8
LAE	79,0	5,3 / 433,4
COPD / Asthma	6,0	3,2 / 10,5
Arterielle Hypertonie	2,7	1,8 / 9,1
Pneumonie	15,9	6,0 / 42,2
Nichtkardiale Brustschmerzen	2,5	1,5 / 4,6
Ausschluss AMI	3,2	2,0 / 5,7
Andere	8,6	4,1 / 20,5

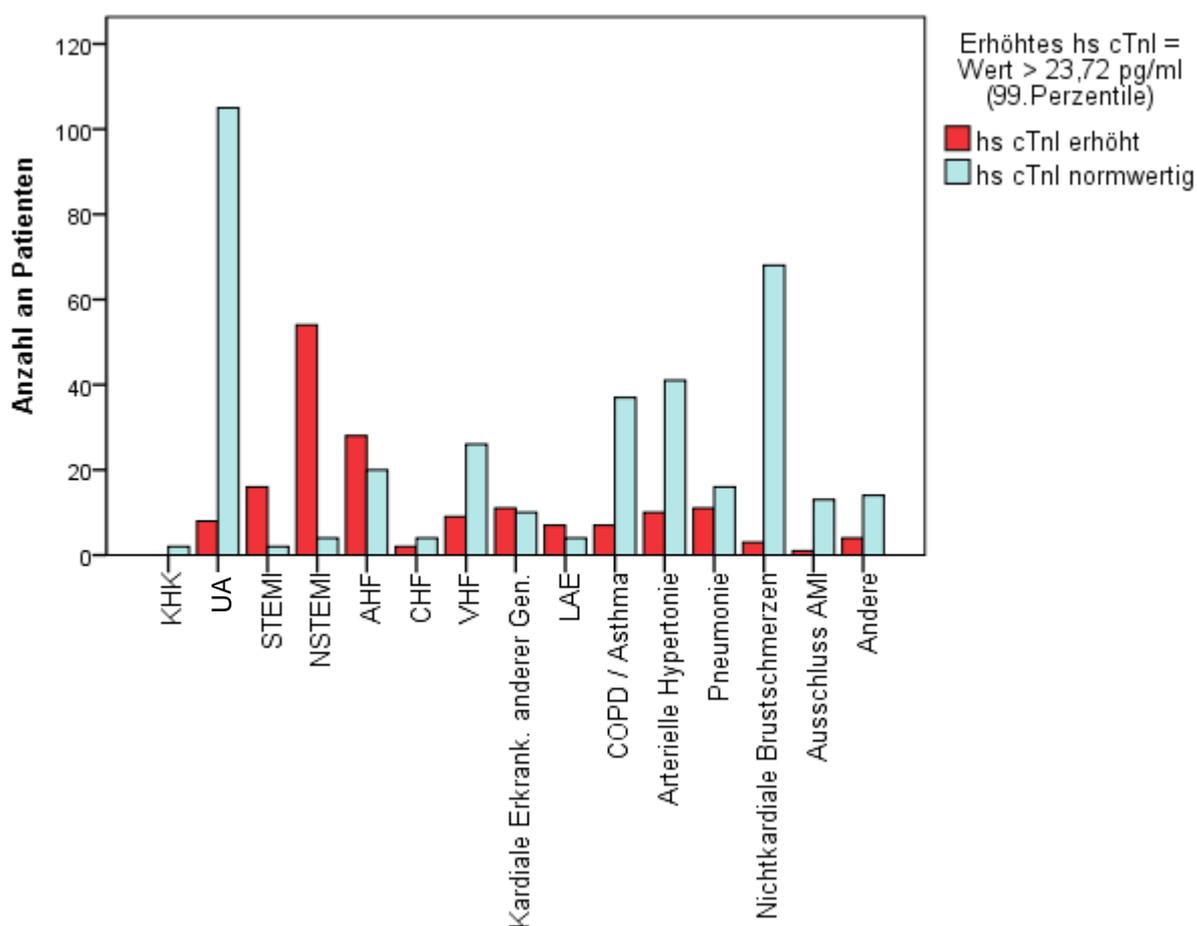
Die endgültige Hauptdiagnose ACS wurde, wie in Tabelle 13 ersichtlich, bei insgesamt 35,2 % der Patienten gestellt, was 189 aller 537 eingeschlossenen Teilnehmer entspricht. Von den 171 Patienten mit erhöhten hs cTnI Werten erhielten 78 Probanden (45,6 %) die Hauptdiagnose ACS, von den 366 Patienten mit normwertigen hs cTnI Werten 111 Personen (30,3 %).

Patienten der ACS-Gruppe hatten signifikant höhere hs cTnI Werte als Patienten der Nicht-ACS-Gruppe ($p < 0,0001$). Von 189 ACS-Patienten hatten 78 Teilnehmer (41,3 %) erhöhte hs cTnI Werte, in der gesamten ACS-Gruppe lagen die Troponinwerte im Median bei 12,6 (4,1-205,8) pg/ml. Von den 348 Nicht-ACS-Patienten hatten 93 Probanden (26,7 %) erhöhte hs cTnI Werte, die Troponinwerte in der gesamten Nicht-ACS-Gruppe wurden im Median bei 6,4 (2,6-30,5) pg/ml gemessen.

Ergebnisse

In Abbildung 9 wird die Patientenanzahl mit erhöhten bzw. normwertigen hs cTnI Werten in den 15 Hauptdiagnosegruppen dargestellt. Hervorzuheben ist, dass die Anzahl von Patienten mit erhöhten hs cTnI Werten bei Erstaufnahme nur in den fünf Gruppen STEMI, NSTEMI, AHF, Kardiale Erkrankungen anderer Genese sowie der LAE überwog. In den anderen zehn Diagnosegruppen waren Patienten mit normwertigen hs cTnI Werten in der Mehrzahl.

Abbildung 9: Patientenanzahl mit erhöhten bzw. normwertigen hs cTnI Werten in den 15 Hauptdiagnosegruppen bei erstmaliger Aufnahme:



4.3 Risikostratifizierung

4.3.1 Basisdaten zur Risikostratifizierung

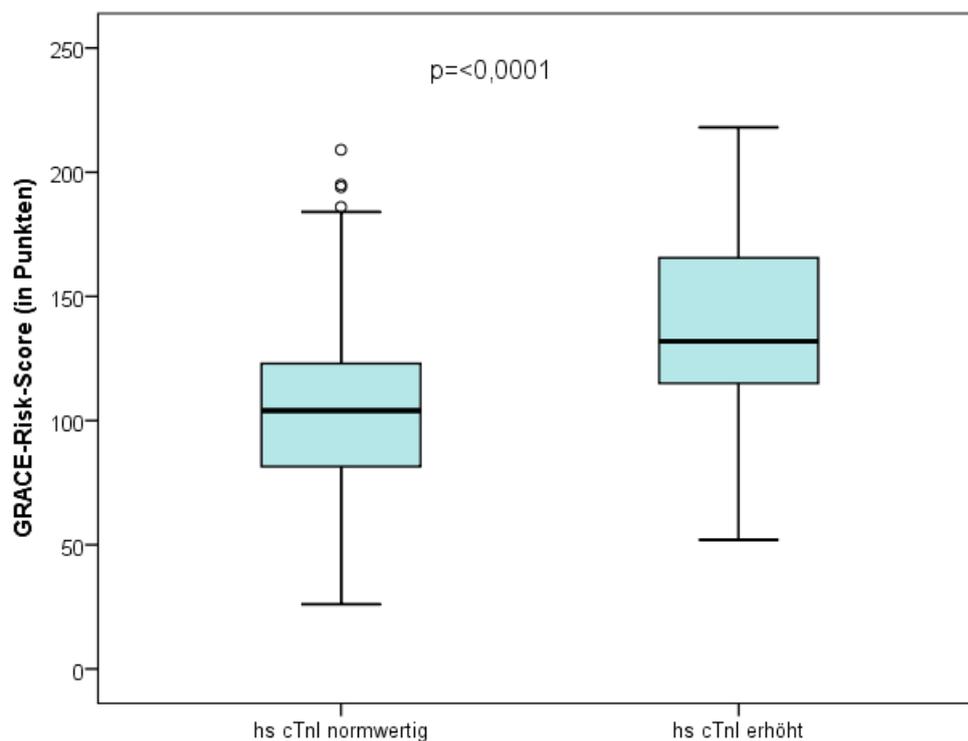
Der GRACE-Risk-Score war bei 458 von 537 BIC-2-Patienten (85,3 %) ermittelbar und lag im Median bei 113 (89-135) Punkten.

4.3.2 Risikostratifizierung in den Patientensubgruppen mit erhöhten und normwertigen hs cTnI Werten

Die Probanden der Subgruppe mit über die 99. Perzentile erhöhten hs cTnI Werten hatten im Vergleich zu Teilnehmern der Gruppe mit normwertigen Werten (unterhalb der 99. Perzentile) signifikant höhere GRACE-Risk-Score-Werte ($p < 0,0001$). In der Patientengruppe mit erhöhten hs cTnI Werten lag der GRACE-Risk-Score im Median bei 132 (115-166) Punkten, in der Gruppe mit normwertigen Werten im Median bei 104 (81-123) Punkten.

Die Abbildung 10 zeigt die GRACE-Risk-Score-Werte von Patienten mit normalen hs cTnI Werten im Vergleich zu Patienten mit erhöhten hs cTnI Werten.

Abbildung 10: Boxplot-Darstellung der GRACE-Risk-Score-Werte von Patienten mit normalen hs cTnI Werten im Vergleich zu Patienten mit erhöhten Werten:

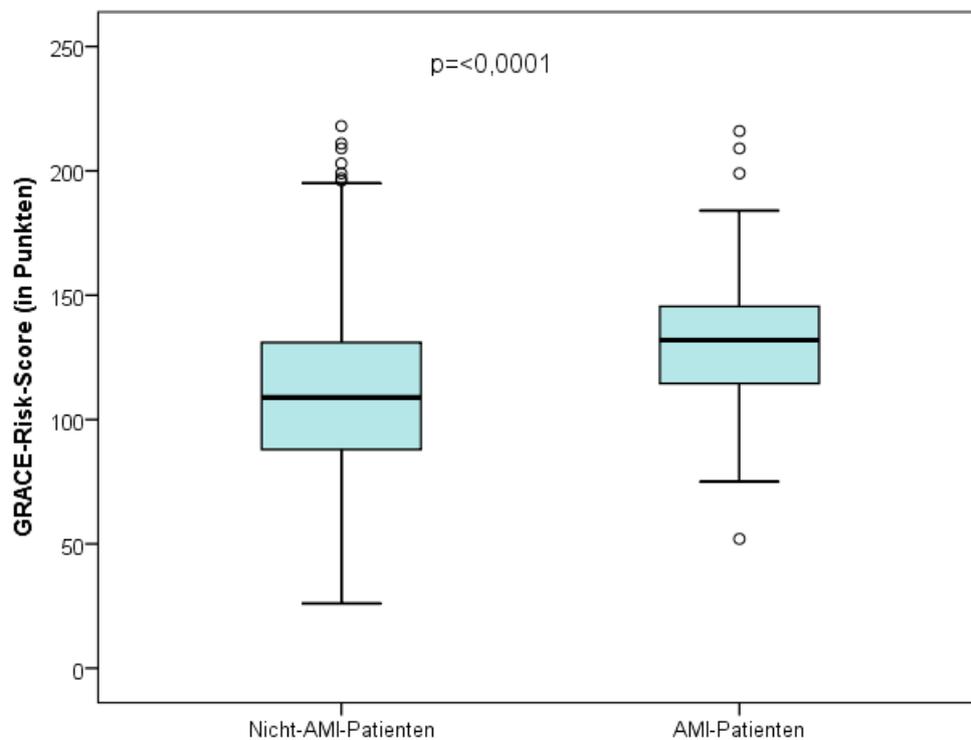


4.3.3 Risikostratifizierung in weiteren Patientensubgruppen

Die Patienten der AMI-Subgruppe hatten signifikant höhere GRACE-Risk-Score-Werte als die Nicht-AMI-Patienten ($p < 0,0001$). Die GRACE-Risk-Score-Werte der AMI-Patienten lagen im Median bei 132 (114-147) Punkten, in der Gruppe der Nicht-AMI-Patienten bei 109 (88-131) Punkten.

Die Abbildung 11 zeigt die GRACE-Risk-Score-Werte von AMI-Patienten im Vergleich zu den Werten der Nicht-AMI-Patienten.

Abbildung 11: Boxplot-Darstellung der GRACE-Risk-Score-Werte von AMI-Patienten im Vergleich zu mit den Werten der Nicht-AMI-Patienten:



4.3.4 Risikostratifizierung bei rehospitalisierten und nicht rehospitalisierten Patienten

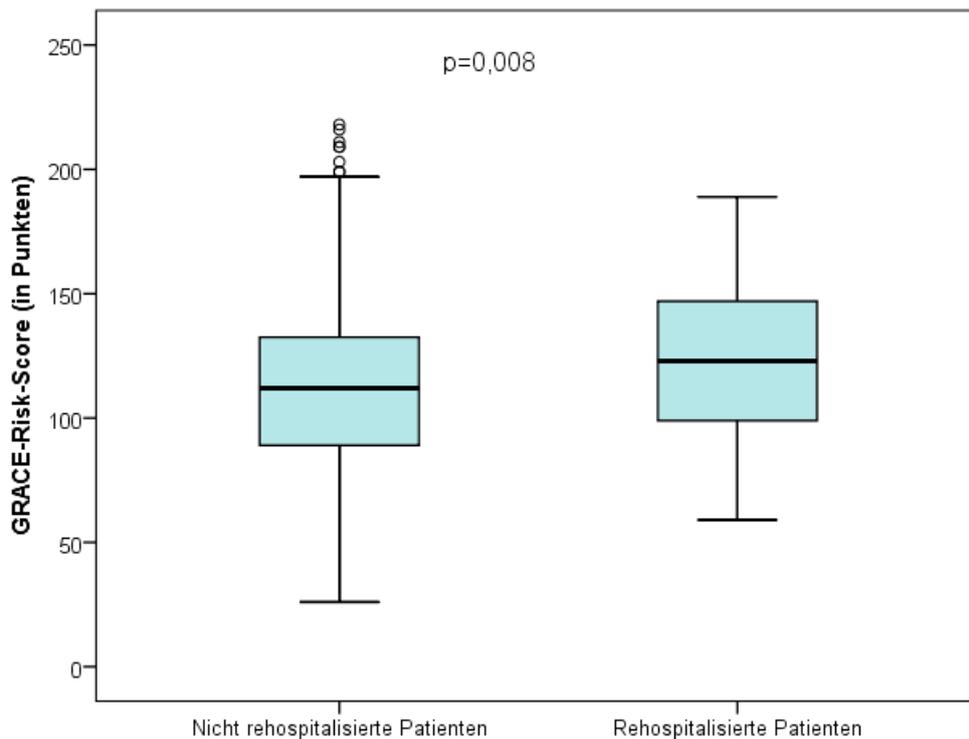
Die rehospitalisierten Probanden hatten im Vergleich zu nicht rehospitalisierten Patienten signifikant höhere GRACE-Risk-Score-Werte ($p = 0,008$). In der Gruppe der rehospitalisierten Patienten lag der GRACE-Risk-Score im Median

Ergebnisse

bei 123 (99-149) Punkten, in der Gruppe der nicht rehospitalisierten Teilnehmer lagen die Werte im Median bei 112 (89-133) Punkten.

Die Abbildung 12 zeigt die GRACE-Risk-Score-Werte von rehospitalisierten Patienten im Vergleich zu nicht rehospitalisierten Patienten.

Abbildung 12: Boxplot-Darstellung der GRACE-Risk-Score-Werte von rehospitalisierten Patienten im Vergleich zu nicht rehospitalisierten Patienten:

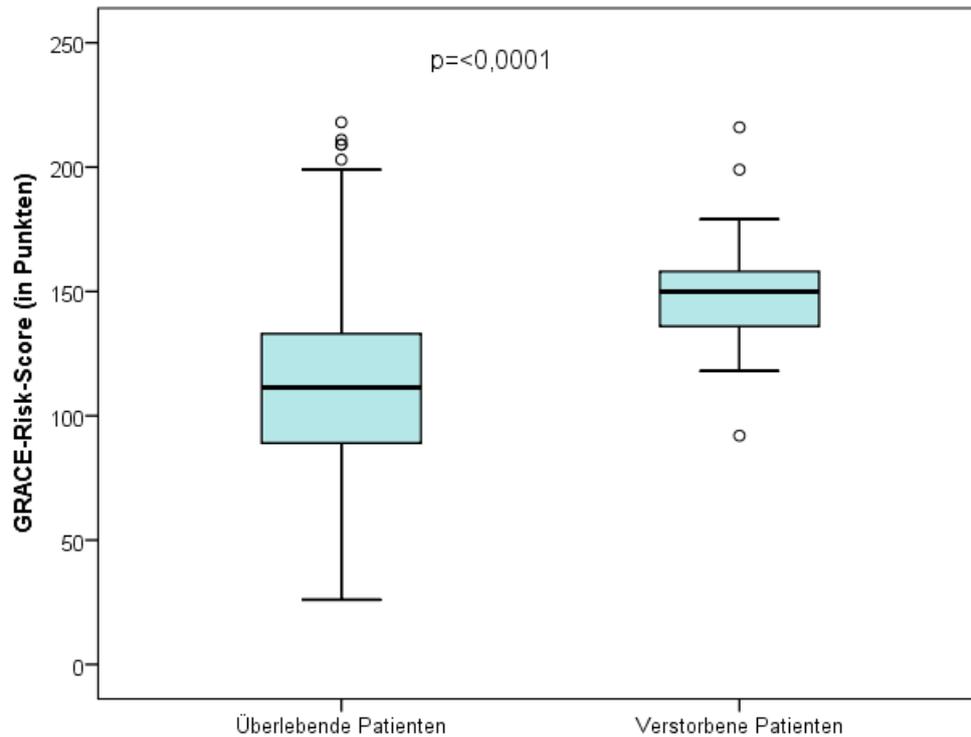


4.3.5 Risikostratifizierung bei überlebenden und verstorbenen Patienten

Die verstorbenen Patienten wiesen signifikant höhere GRACE-Risk-Score-Werte auf als die überlebenden Teilnehmer ($p < 0,0001$). Die GRACE-Risk-Score-Werte der verstorbenen Probanden lagen im Median bei 150 (131-161) Punkten, in der Gruppe der überlebenden Patienten bei 112 (89-133) Punkten.

Die Abbildung 13 zeigt die GRACE-Risk-Score-Werte von verstorbenen Patienten im Vergleich zu den Werten der überlebenden Patienten.

Abbildung 13: Boxplot-Darstellung der GRACE-Risk-Score-Werte von überlebenden Patienten im Vergleich zu den Werten der verstorbenen Patienten:



4.4 Prognostik

4.4.1 Basisdaten zur Prognostik

Von den insgesamt 537 eingeschlossenen Patienten durchliefen 511 Patienten (95,2 %) das komplette 90-tägige Follow-Up. Bei 26 Probanden war das Follow-Up unvollständig. Es ließ sich jedoch bei 23 dieser 26 Teilnehmer über eine Melderegisterauskunft nachvollziehen, ob die Patienten verstorben waren oder nicht. Bei drei Patienten, welche nicht in Berlin gemeldet waren, war dies nicht nachvollziehbar, sie sind somit „Lost of Follow-Up“.

Von den 534 teilnehmenden Probanden mit nachvollziehbarem Überlebensstatus überlebten 96,3 % den Follow-Up-Zeitraum (n=514) und 3,7 % der Patienten verstarben während der Nachbeobachtung (n=20).

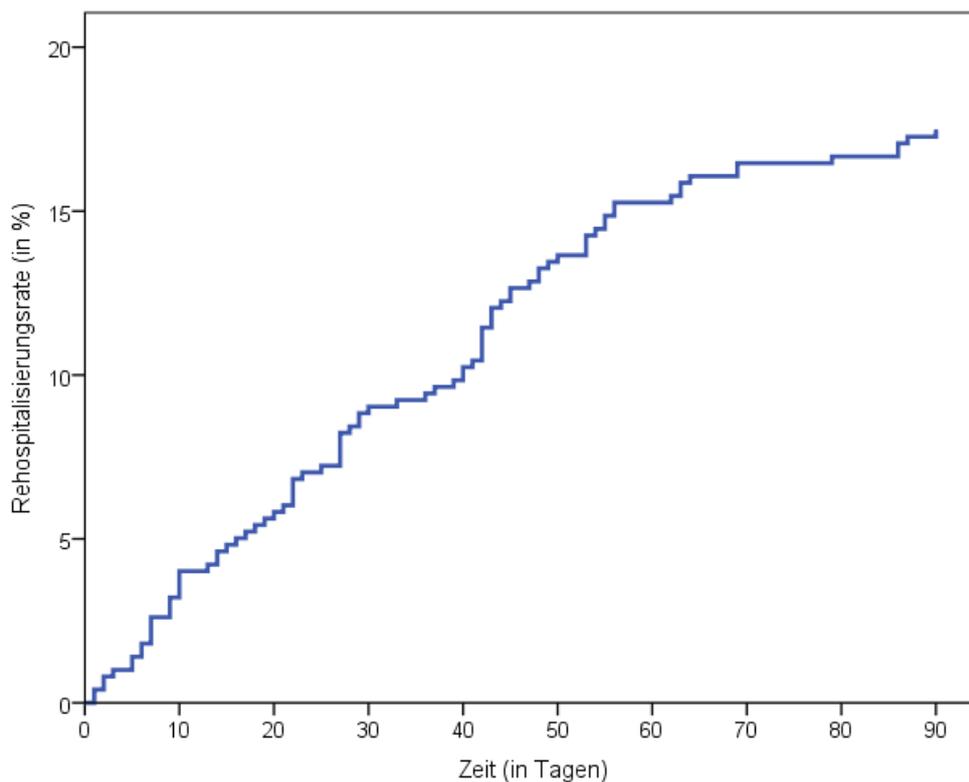
Von den 511 Patienten mit geklärtem Rehospitalisierungsstatus wurden 17,0 % erneut hospitalisiert (n=87).

4.4.2 Rehospitalisierung im Gesamtkollektiv

Die Rehospitalisierungsrate im 90-tägigen Follow-Up der BIC-2-Studie lag bei 17,0 %. Dies betraf 87 der eingeschlossenen 511 Patienten (mit nachvollziehbarem Rehospitalisierungsstatus), 83,0 % der Teilnehmer (n=424) wurden nicht wieder stationär aufgenommen. Bei 26 Patienten blieb während der Nachbeobachtung unklar, ob sie erneut hospitalisiert wurden oder nicht.

Abbildung 14 zeigt die Rehospitalisierungsrate innerhalb des 90-tägigen Nachbeobachtungszeitraums im gesamten Studienkollektiv in einer Kaplan-Meier-Kurve.

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Rehospitalisierungsrate im Gesamtkollektiv:

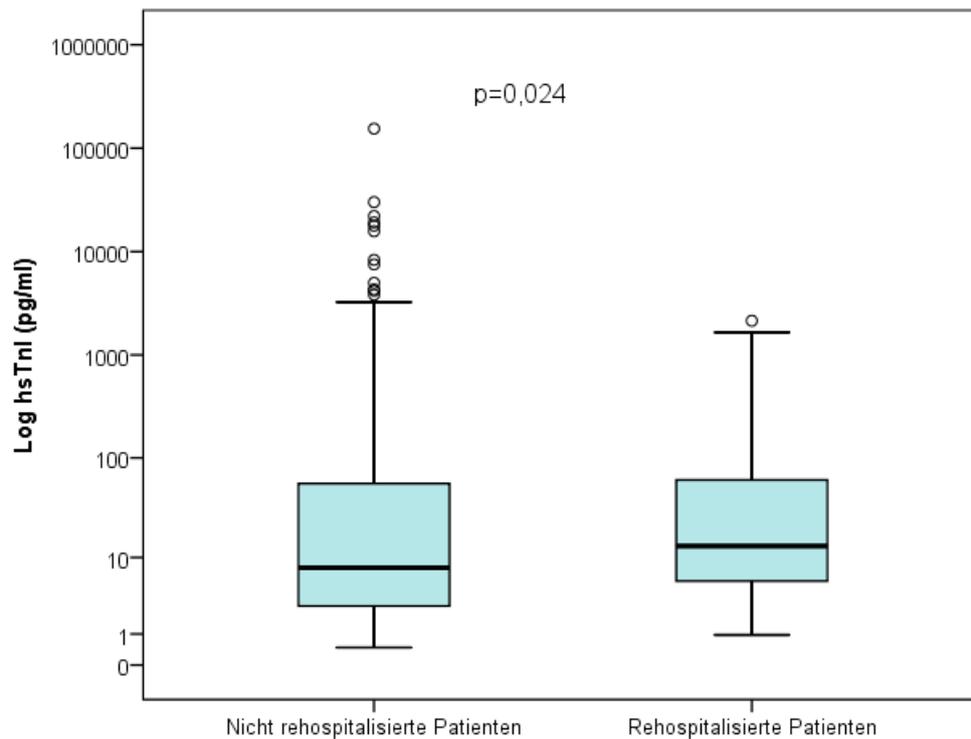


Von den 87 rehospitalisierten Patienten hatten 36,8 % erhöhte hs cTnI Werte (n=32) und 63,2 % normwertige hs cTnI Werte (n=55). Die im Follow-Up rehospitalisierten Patienten hatten im Vergleich zu den nicht rehospitalisierten Patienten signifikant höhere hs cTnI Werte (p=0,024). Die hs cTnI Werte der 87 rehospitalisierten Patienten

Ergebnisse

lagen im Median bei 13,2 (5,2-60,9) pg/ml, die hs cTnI Werte der 424 nicht rehospitalisierten Patienten wurden im Median bei 7,7 (2,7-56,4) pg/ml gemessen. Abbildung 15 zeigt die hs cTnI Werte der rehospitalisierten Patienten im Vergleich zu den Werten der nicht rehospitalisierten Probanden.

Abbildung 15: Boxplot-Darstellung der hs cTnI Werte der im Follow-Up rehospitalisierten Patienten im Vergleich mit den Werten der nicht rehospitalisierten Probanden (Gesamtkollektiv):



In Tabelle 16 sind die Testgütekriterien des hs cTnI Assays zur Vorhersage des ersten primären Endpunktes („Rehospitalisierung“) dargestellt.

Ergebnisse

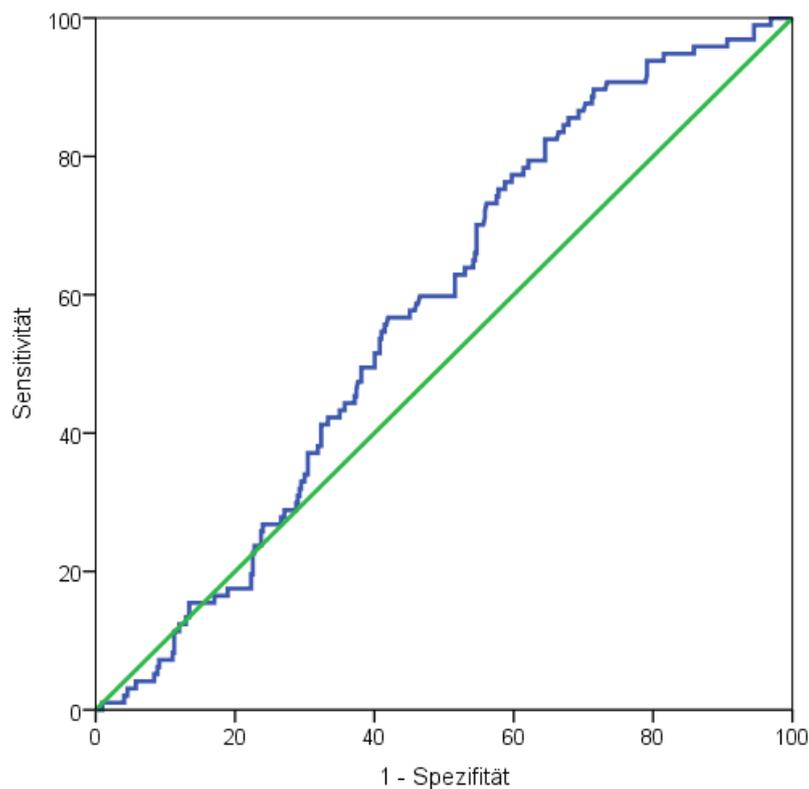
Tabelle 16: Testgütekriterien des hs cTnI Assays für die Prognose des Endpunktes „Rehospitalisierung“ (im Gesamtkollektiv):

Testgütekriterium	Präzision (in %)
Sensitivität	37
Spezifität	69
Positiv prädiktiver Wert	19
Negativ prädiktiver Wert	84

Anmerkung: Als Cutoff für im Test positiv/negativ wurde die 99. Perzentile (23,72 pg/ml) zugrunde gelegt.

Abbildung 16 zeigt die ROC-Kurve für die Vorhersage des Endpunktes „Rehospitalisierung“ mittels der hs cTnI Werte im Gesamtkollektiv. Die AUC beträgt hier 0,58.

Abbildung 16: ROC-Kurve für die Prognose des Endpunktes „Rehospitalisierung“ anhand der hs cTnI Werte (im Gesamtkollektiv):



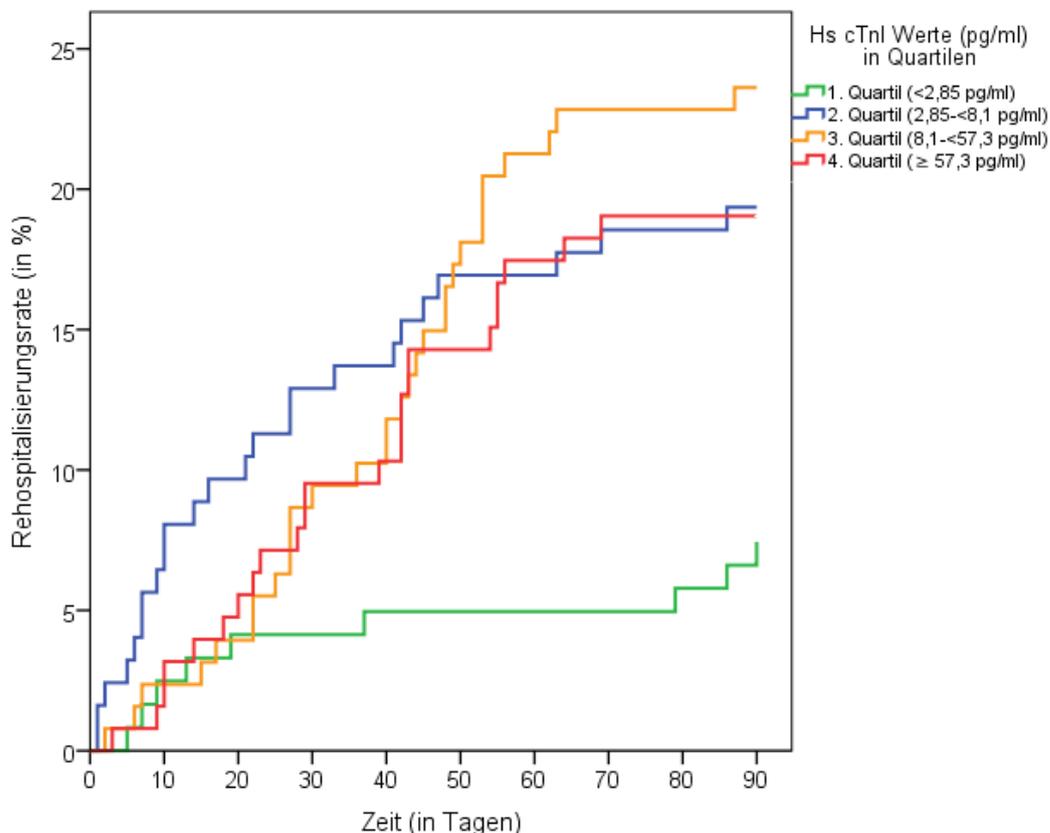
Anmerkung: Die AUC beträgt 0,58, das KI (Konfidenzintervall) liegt bei 0,52-0,64 (p=0,024).

4.4.3 Rehospitalisierung in den Patientensubgruppen mit erhöhten und normwertigen hs cTn Werten

Von 171 Patienten mit erhöhten hs cTnI Werten bzw. 165 mit nachvollziehbarem Rehospitalisierungsstatus wurden 19,4 % der Patienten erneut hospitalisiert (n=32). Von den 366 Patienten mit normwertigen hs cTnI Werten bzw. 346 mit geklärtem Rehospitalisierungsstatus wurden 15,9 % rehospitalisiert (n=55, siehe Tabelle 12).

Nachdem die Patienten in Abhängigkeit ihrer hs cTnI Werte in Quartile eingeteilt wurden, ergaben sich folgende Rehospitalisierungsraten: Im 1. Quartil 7,3 % (n=9), im 2. Quartil 18,9 % (n=24), im 3. Quartil 22,9 % (n=30) und im 4. Quartil 18,6 % (n=24). Die Rehospitalisierungsraten in den hs cTnI Quartilen waren signifikant unterschiedlich ($p=0,007$). Die Abbildung 17 zeigt die Rehospitalisierungsrate während des 90-tägigen Follow-Ups in Quartilen bei Patienten mit niedrigeren hs cTnI Werten im Vergleich zu Probanden mit höheren hs cTnI Werten.

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Rehospitalisierungsrate in Quartilen bei Patienten mit niedrigen und höheren hs cTnI Werten:



4.4.4 Rehospitalisierung in weiteren Patientensubgruppen

Von allen 537 Patienten erhielten, wie bereits in Tabelle 13 dargestellt, 14,2 % bzw. 76 Patienten die endgültige Hauptdiagnose AMI, die restlichen 461 Patienten (85,8 %) wurden als Nicht-AMI-Patienten klassifiziert. Insgesamt wurden 87 Teilnehmer während des Follow-Up-Zeitraums rehospitalisiert, davon 12 AMI-Patienten (13,8 %) und 75 Nicht-AMI-Patienten (86,2 %). Von den 12 rehospitalisierten AMI-Patienten hatten 83,3 % (n=10) bei der initialen Vorstellung erhöhte hs cTnI Werte, von den 75 rehospitalisierten Nicht-AMI-Patienten hatten anfänglich 29,3 % (n=22) erhöhte hs cTnI Werte.

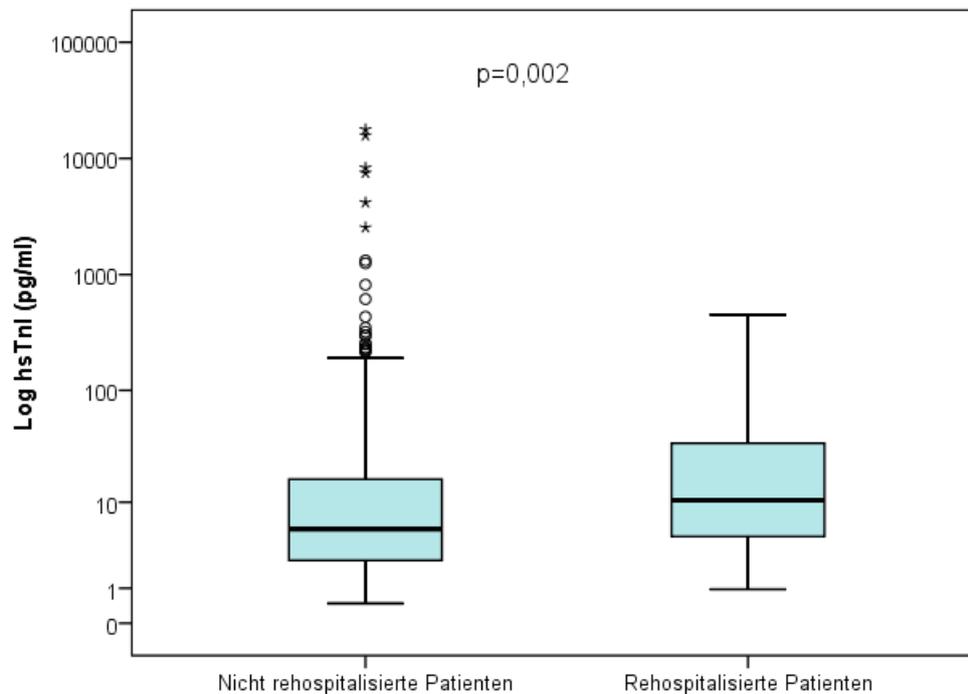
Beim Vergleich der hs cTnI Werte von rehospitalisierten und nicht rehospitalisierten AMI-Patienten zeigte sich keine statistische Signifikanz ($p=0,122$). Die hs cTnI Werte der rehospitalisierten AMI-Patienten lagen im Median bei 215,5 (63,5-391,0) pg/ml, die hs cTnI Werte der nicht rehospitalisierten AMI-Patienten wurden im Median bei 375,5 (137,4-1218,8) pg/ml gemessen.

In der Subgruppe der Nicht-AMI-Patienten hatten rehospitalisierte Probanden hingegen signifikant höhere hs cTnI Werte als nicht rehospitalisierte Teilnehmer ($p=0,002$). Die hs cTnI Werte der rehospitalisierten Nicht-AMI-Patienten lagen im Median bei 10,5 (4,4-35,0) pg/ml, die hs cTnI Werte der nicht rehospitalisierten Nicht-AMI-Patienten wurden im Median bei 5,4 (2,5-16,4) pg/ml gemessen.

Der Vergleich von rehospitalisierten mit nicht rehospitalisierten Nicht-AMI-Patienten ist in Abbildung 18 dargestellt.

Ergebnisse

Abbildung 18: Boxplot-Darstellung der hs cTnI Werte der im Follow-Up rehospitalisierten Nicht-AMI-Patienten im Vergleich mit den Werten der nicht rehospitalisierten Teilnehmer der Nicht-AMI-Gruppe:



Anmerkung: Nicht-AMI-Gruppe = Patienten mit anderen kardialen oder nichtkardialen Hauptdiagnosen.

Tabelle 17 stellt die Testgütekriterien des hs cTnI Assays zur Vorhersage des ersten primären Endpunktes („Rehospitalisierung“) in der Nicht-AMI-Patientengruppe dar.

Tabelle 17: Testgütekriterien des hs cTnI Assays für die Prognose des Endpunktes „Rehospitalisierung“ (bei Nicht-AMI-Patienten):

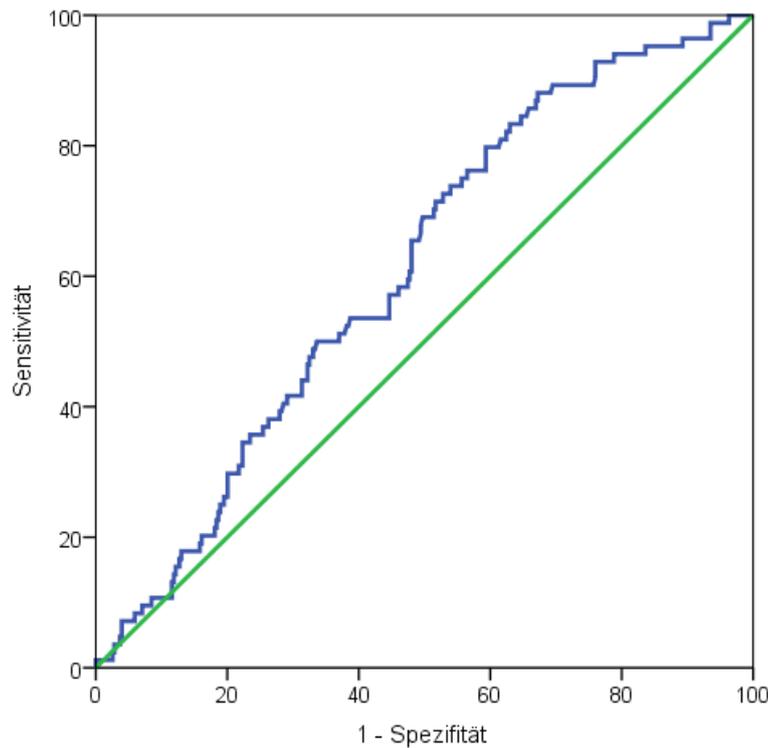
Testgütekriterium	Präzision (in %)
Sensitivität	29
Spezifität	79
Positiv prädiktiver Wert	22
Negativ prädiktiver Wert	84

Anmerkung: Als Cutoff für im Test positiv/negativ wurde die 99. Perzentile (23,72 pg/ml) zugrunde gelegt.

Ergebnisse

Die Abbildung 19 zeigt abschließend die ROC-Kurve für die Vorhersage des ersten primären Endpunktes der Studie („Rehospitalisierung“) mittels der hs cTnI Werte bei Nicht-AMI-Patienten. Die AUC beträgt hier 0,61.

Abbildung 19: ROC-Kurve für die Prognose des Endpunktes „Rehospitalisierung“ anhand der hs cTnI Werte (bei Nicht-AMI-Patienten):



Anmerkung: Die AUC beträgt 0,61, das KI liegt bei 0,55-0,67 (p=0,002).

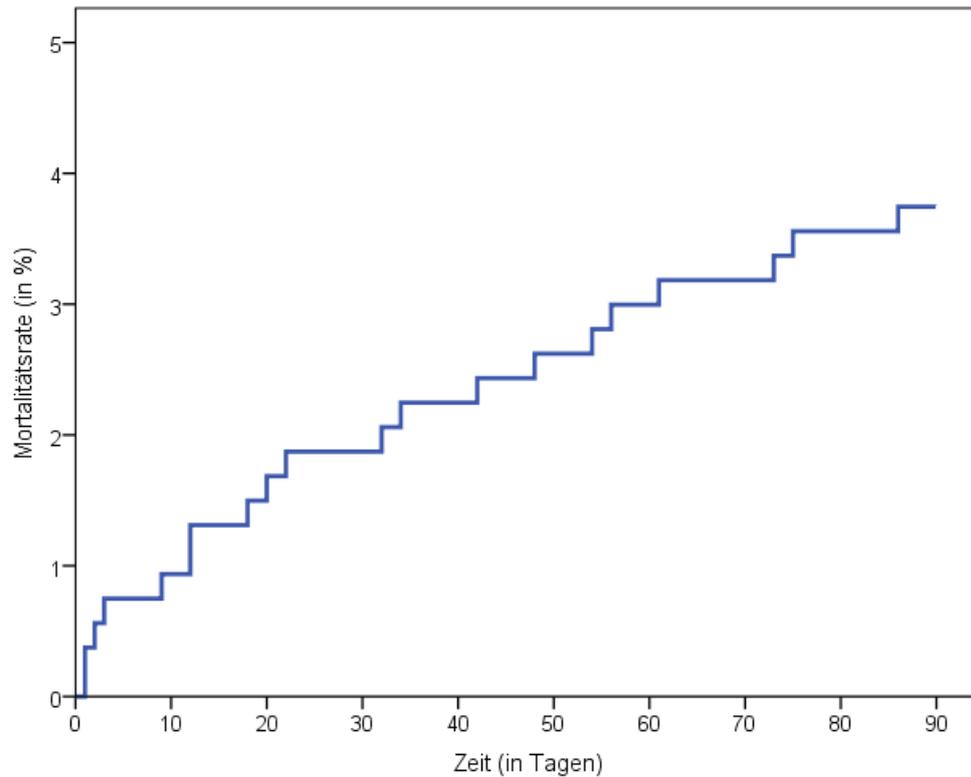
4.4.5 Mortalität im Gesamtkollektiv

Die Mortalitätsrate lag während des 90-tägigen Follow-Up-Zeitraums der Studie im Gesamtkollektiv bei 3,7 %, dies entsprach 20 der 534 teilnehmenden Patienten (mit nachvollziehbarem Überlebensstatus). 96,3 % der Probanden (n=514) überlebten den Nachbeobachtungszeitraum, bei drei Patienten war das Follow-Up unvollständig und dadurch das Überleben unklar.

Abbildung 20 zeigt die Sterblichkeitsrate im Gesamtkollektiv während des 90-tägigen Follow-Up-Zeitraums in einer Kaplan-Meier-Kurve.

Ergebnisse

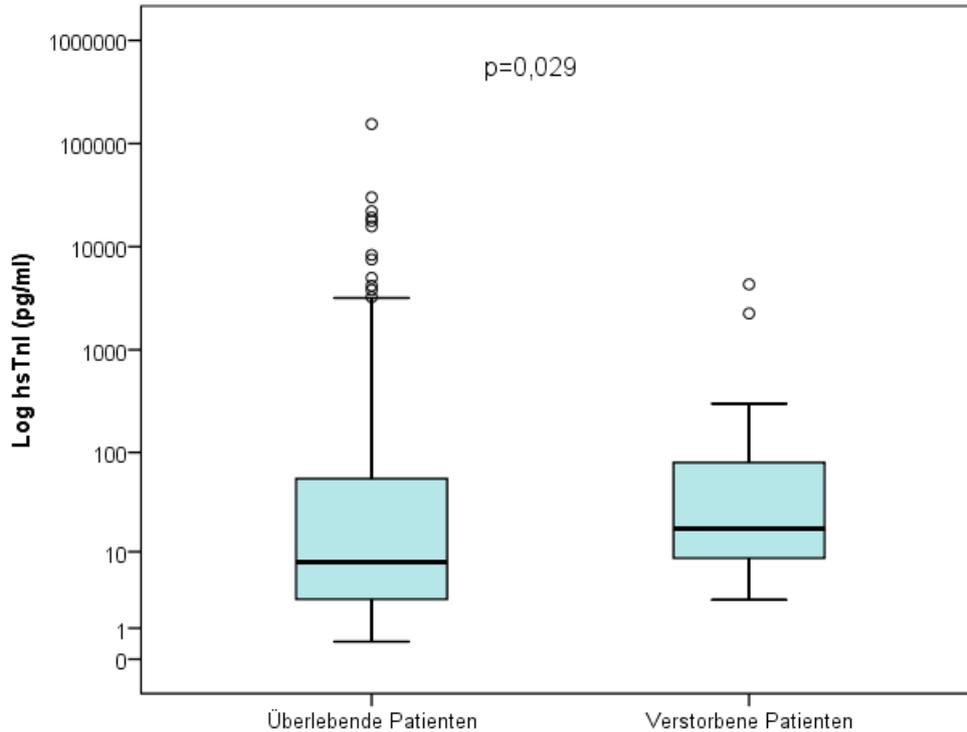
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Mortalitätsrate im Gesamtkollektiv der Studie:



Die 20 verstorbenen Patienten hatten im Vergleich zu den 514 überlebenden Probanden signifikant höhere hs cTnI Werte ($p=0,029$). Die hs cTnI Werte der verstorbenen Patienten lagen im Median bei 17,4 (8,5-84,9) pg/ml, die hs cTnI Werte der überlebenden Patienten wurden im Median bei 7,8 (2,8-55,6) gemessen.

Die Abbildung 21 zeigt die hs cTnI Werte der Patienten, die das Follow-Up überlebt haben, im Vergleich zu den hs cTnI Werten der verstorbenen Probanden.

Abbildung 21: Boxplot-Darstellung der hs cTnI Werte der den Follow-Up-Zeitraum überlebenden Patienten im Vergleich zu den währenddessen verstorbenen Patienten (Gesamtkollektiv):



In Tabelle 18 sind die Testgütekriterien des hs cTnI Assays zur Vorhersage des zweiten primären Endpunktes („Tod“) im gesamten Studienkollektiv dargestellt.

Tabelle 18: Testgütekriterien des hs cTnI Assays für die Prognose des Endpunktes „Tod“ (im Gesamtkollektiv):

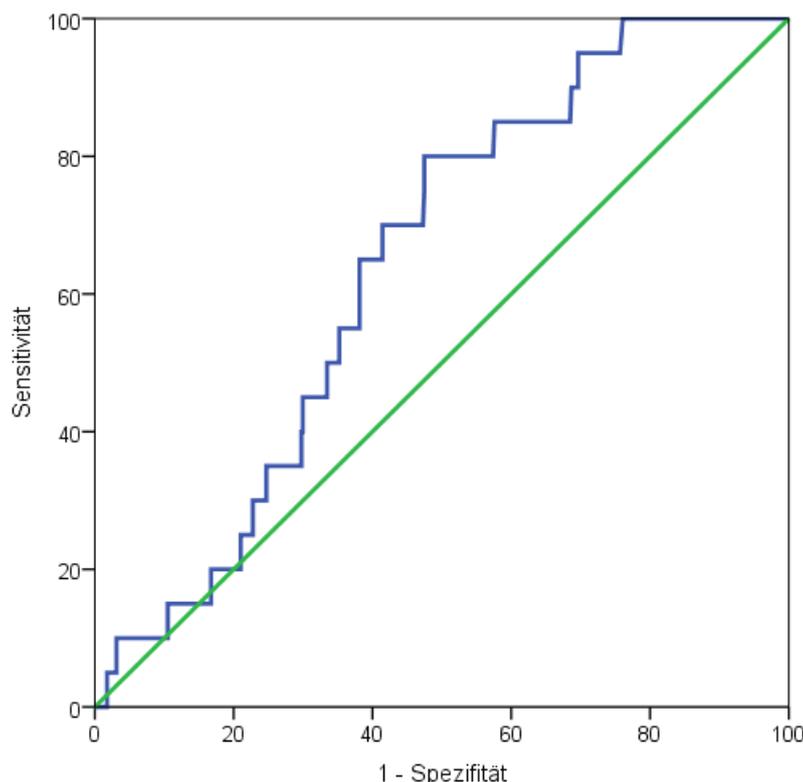
Testgütekriterium	Präzision (in %)
Sensitivität	45
Spezifität	68
Positiv prädiktiver Wert	5
Negativ prädiktiver Wert	97

Anmerkung: Als Cutoff für im Test positiv/negativ wurde die 99. Perzentile (23,72 pg/ml) zugrunde gelegt.

Ergebnisse

In der Abbildung 22 wird die ROC-Kurve für die Vorhersage des Endpunktes der Studie („Tod“) mittels hs cTnI Werten im gesamten Studienkollektiv dargestellt. Die AUC beträgt hier 0,64.

Abbildung 22: ROC-Kurve für die Prognose des Endpunktes „Tod“ anhand der hs cTnI Werte (im Gesamtkollektiv):



Anmerkung: Die AUC liegt bei 0,64, das KI bei 0,55-0,74 ($p=0,029$).

4.4.6 Mortalität in den Patientensubgruppen mit erhöhten und normwertigen hs cTnI Werten

Die Mortalitätsrate im Gesamtkollektiv lag bei 3,7 % ($n=20$). Unter den verstorbenen Patienten hatten 45,0 % der Teilnehmer ($n=9$) erhöhte hs cTnI Werte und 55,0 % der Probanden ($n=11$) normwertige hs cTnI Werte. Von den 514 überlebenden Patienten hatten 68,5 % ($n=352$) normwertige und 31,5 % ($n=162$) erhöhte hs cTnI Werte.

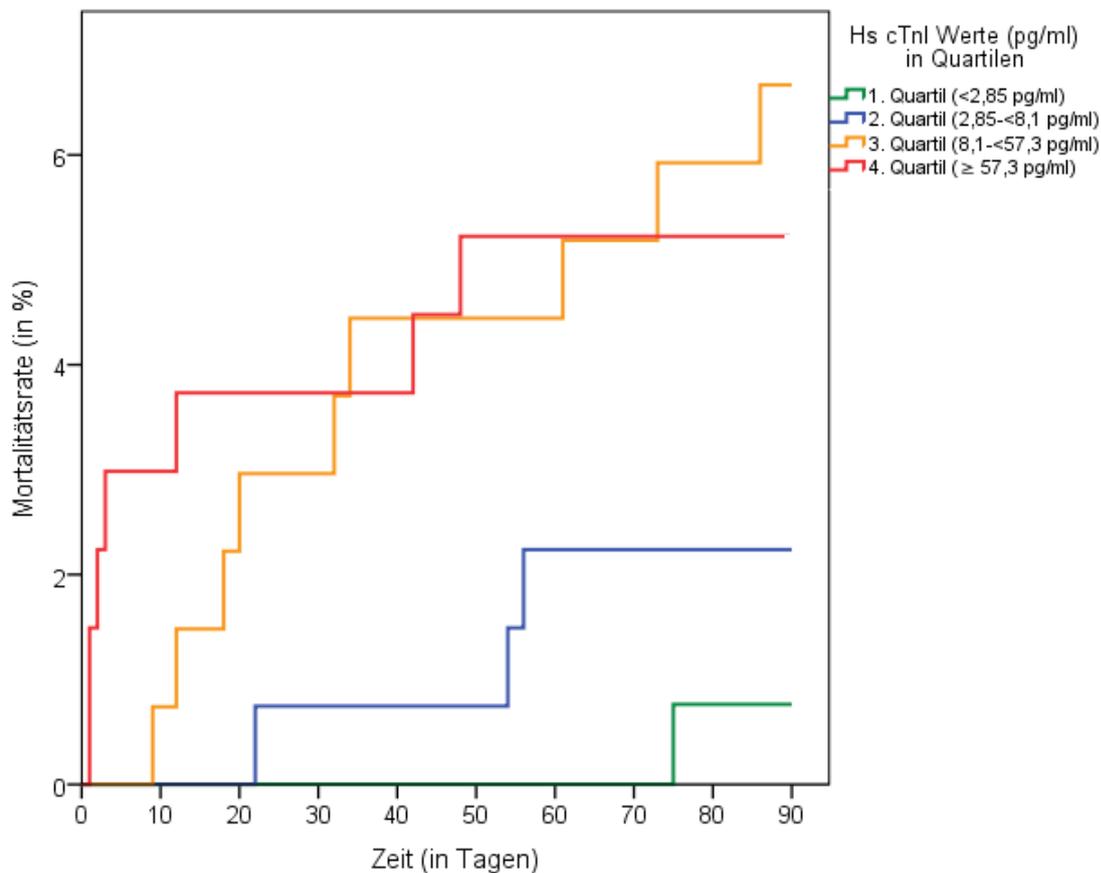
Die Mortalitätsrate in der Subgruppe mit erhöhten hs cTnI Werten lag im Follow-Up-Zeitraum bei 5,3 % ($n=9$) und in der Gruppe mit normwertigen hs cTnI Werten bei 3,0 % ($n=11$, siehe Tabelle 12). Nachdem die Patienten anhand ihrer hs cTnI Werte in

Ergebnisse

Quartile eingeteilt wurden, ergaben sich innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums folgende Mortalitätsraten: Im 1. Quartil 0,8 % (n=1), im 2. Quartil 2,2 % (n=3), im 3. Quartil 6,7 % (n=9) und im 4. Quartil 5,2 % (n=7). Die Mortalitätsraten in den hs cTnI Quartilen waren signifikant unterschiedlich (p=0,044).

Die Abbildung 23 zeigt die Mortalitätsrate während des 90-tägigen Follow-Up-Zeitraums in Quartilen bei Patienten mit niedrigeren hs cTnI Werten im Vergleich zu Probanden mit höheren hs cTnI Werten in einer Kaplan-Meier-Kurve.

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Mortalitätsrate in Quartilen von Patienten mit höheren und niedrigeren hs cTnI Werten:



4.4.7 Mortalität in den Subgruppen der rehospitalisierten und nicht rehospitalisierten Patienten

Die Mortalitätsrate im Gesamtkollektiv lag bei 3,7 % (n=20). Von den verstorbenen Patienten bzw. denen mit geklärtem Rehospitalisationsstatus (n=19) wurden 36,8 % (n=7) während des Beobachtungszeitraums rehospitalisiert,

Ergebnisse

63,2 % (n=12) wurden nicht wieder aufgenommen. Bei einem verstorbenen Teilnehmer war unklar, ob er rehospitalisiert wurde oder nicht.

Von den insgesamt 514 überlebenden Patienten bzw. 492 Probanden mit nachvollziehbarem Rehospitalisationsstatus wurden 16,3 % (n=80) erneut hospitalisiert, 83,7 % (n=412) nicht. Bei 22 überlebenden Teilnehmern war unklar, ob sie erneut hospitalisiert wurden.

Die Rehospitalisierungsrate im Gesamtkollektiv lag bei 17,0 % (n=87). Von diesen erneut hospitalisierten Patienten sind 8,0 % im weiteren Verlauf des Follow-Ups verstorben (n=7). Von den nicht wieder aufgenommenen Teilnehmern (83 %, n=424) verstarben im Beobachtungszeitraum 2,8 % (n=12).

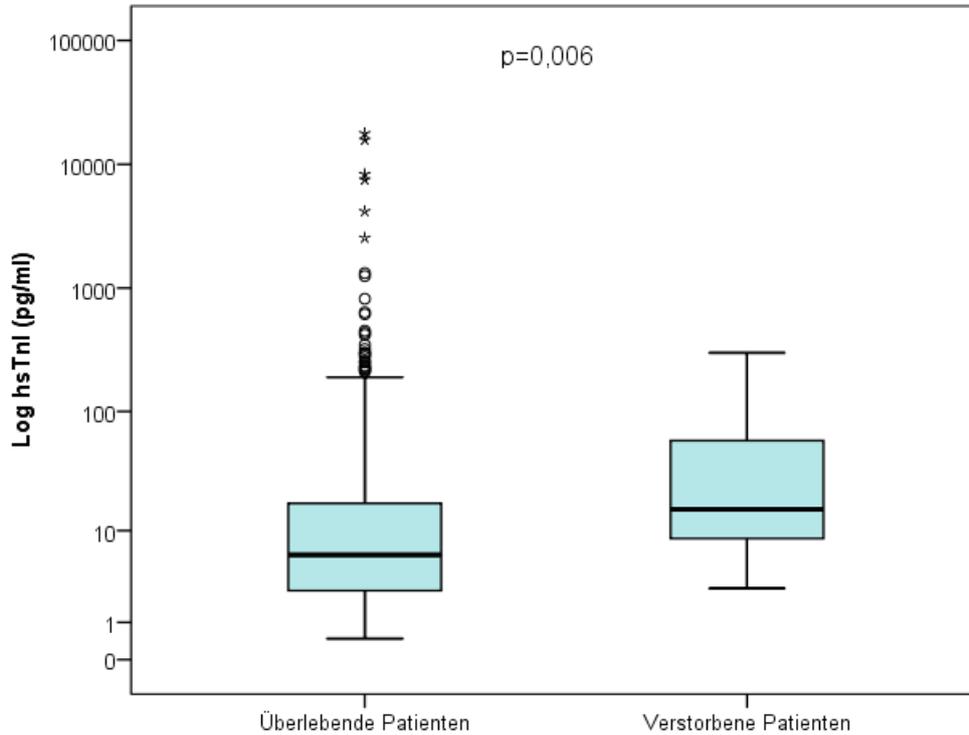
4.4.8 Mortalität in weiteren Patientensubgruppen

Von allen 537 Patienten wurden 14,2 % (n=76) als AMI-Patienten klassifiziert (siehe Tabelle 13 in Kapitel 4.1.4) sowie die restlichen 461 Patienten (85,8 %) als Nicht-AMI-Patienten. Insgesamt wurde das Follow-Up von 511 Patienten (95,2 %) komplett durchlaufen, bei 23 weiteren Personen konnte noch geklärt werden ob sie verstorben waren oder überlebt hatten (insgesamt 99,4 %). Darunter sind 76 Patienten der AMI-Gruppe (100 %) sowie 458 der Nicht-AMI-Gruppe (99,3 %). Beim Vergleich der Höhe der hs cTnI Werte in der Subgruppe der AMI-Patienten zeigte sich keine statistische Signifikanz zwischen den verstorbenen Patienten (2,6 %, n=2) und den überlebenden Probanden (97,4 %, n=74), ($p=0,051$). Die beiden im Follow-Up verstorbenen AMI-Patienten hatten jedoch sehr hohe hs cTnI Werte (2251 und 4305 pg/ml) im Vergleich zu den überlebenden AMI-Patienten, deren hs cTnI Werte im Median bei 295,0 (126,2-1141,2) pg/ml lagen.

Bei den verstorbenen Patienten der Nicht-AMI-Gruppe (3,9 %, n=18) konnten hingegen signifikant höhere hs cTnI Werte als bei den überlebenden Nicht-AMI-Patienten (96,1 %, n=440) nachgewiesen werden ($p=0,006$). Die hs cTnI Werte der verstorbenen Nicht-AMI-Patienten lagen bei 15,5 (7,8-70,0) pg/ml, die hs cTnI Werte der überlebenden Nicht-AMI-Patienten wurden bei 6,0 (2,6-17,3) pg/ml gemessen. Abbildung 24 zeigt die hs cTnI Werte der überlebenden Nicht-AMI-Patienten im Vergleich mit den im Follow-Up verstorbenen Teilnehmern.

Ergebnisse

Abbildung 24: Boxplot-Darstellung der hs cTnI Werte der den Follow-Up-Zeitraum überlebenden Nicht-AMI-Patienten im Vergleich zu den unterdessen verstorbenen Nicht-AMI-Patienten:



Anmerkung: Nicht-AMI-Gruppe = Patienten mit anderen kardialen oder nichtkardialen Hauptdiagnosen.

In Tabelle 19 sind die Testgütekriterien des hs cTnI Assays zur Vorhersage des zweiten primären Endpunktes („Tod“) in der Nicht-AMI-Patientengruppe dargestellt.

Tabelle 19: Testgütekriterien des hs cTnI Assays für die Prognose des Endpunktes „Tod“ (bei Nicht-AMI-Patienten):

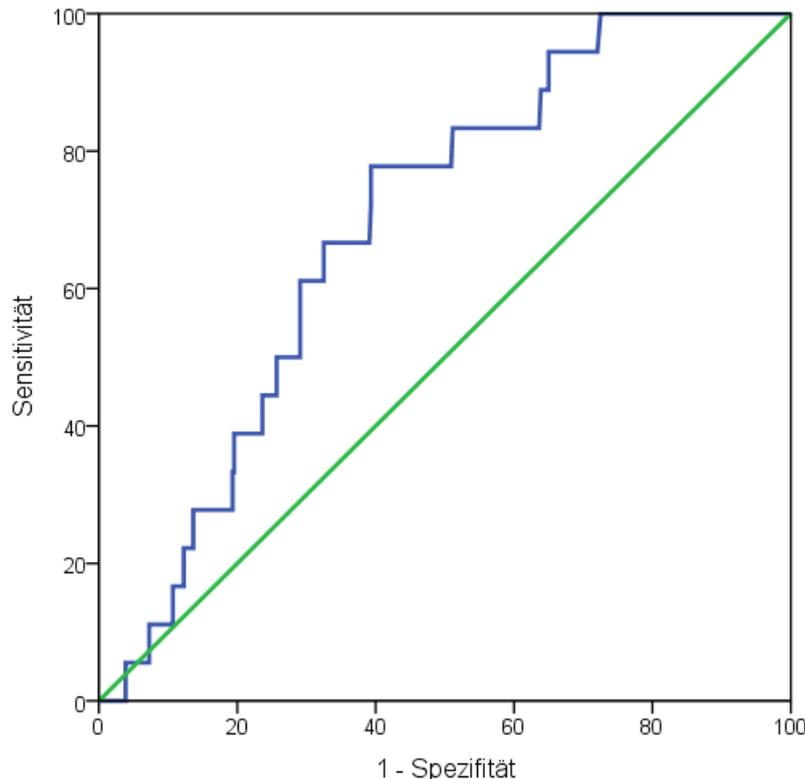
Testgütekriterium	Präzision (in %)
Sensitivität	39
Spezifität	79
Positiv prädiktiver Wert	7
Negativ prädiktiver Wert	97

Anmerkung: Als Cutoff für im Test positiv/negativ wurde die 99. Perzentile (23,72 pg/ml) zugrunde gelegt.

Ergebnisse

In der Abbildung 25 wird abschließend die ROC-Kurve für die Vorhersage des zweiten primären Endpunktes der Studie („Tod“) mittels der hs cTnI Werte bei Nicht-AMI-Patienten dargestellt. Die AUC beträgt hier 0,69.

Abbildung 25: ROC-Kurve für die Prognose des Endpunktes „Tod“ anhand der hs cTnI Werte (bei Nicht-AMI-Patienten):



Anmerkung: Die AUC liegt bei 0,69, das KI bei 0,59-0,79 ($p=0,006$).

4.4.9 Prognostische Wertigkeit des hs cTnI Assays im Vergleich mit dem konventionellen cTnI Assay hinsichtlich der Mortalität

Von allen 537 Patienten wurde bei 495 Probanden (92,2 %) sowohl ein konventioneller cTnI Wert als auch ein hs cTnI Wert bestimmt. Von allen Patienten, bei denen mit beiden Assays ein Troponinwert gemessen wurde, wiesen 66,6 % ($n=330$) in beiden Tests einen normwertigen Troponinwert auf und 19,6 % der Probanden ($n=97$) in beiden Tests einen erhöhten Wert. Bei 12,7 % der Teilnehmer ($n=63$) zeigte sich jedoch der mit dem hs cTnI Assay gemessene Troponinwert erhöht, wohingegen der mit dem konventionellen Assay bestimmte Wert im Normbereich war. In einer kleinen Gruppe

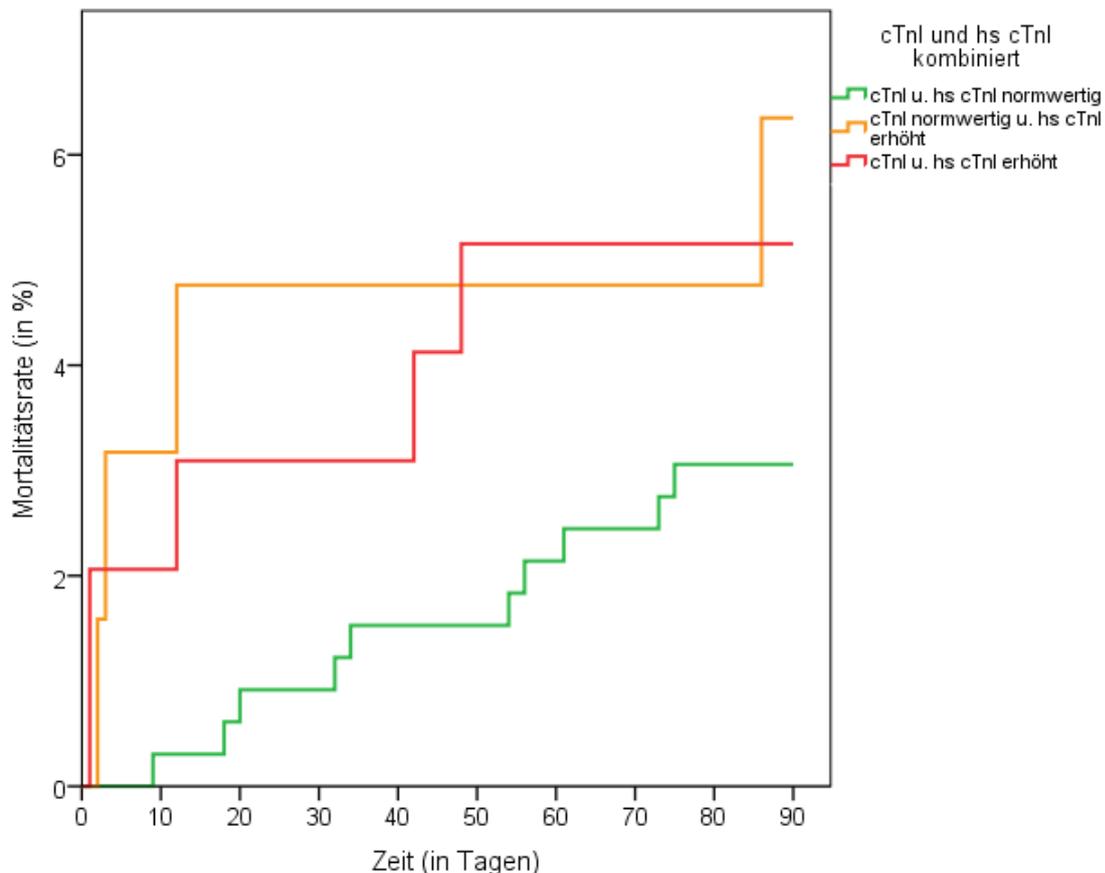
Ergebnisse

von 5 Patienten (1,0 %) zeigte sich der Troponinwert beim konventionellen Test erhöht und bei der hs cTnI Messung normwertig.

In der Patientengruppe mit von beiden Assays als normwertig bestimmten Troponinwerten lag die Mortalitätsrate im Follow-Up bei 3,0 % (n=10), in der Gruppe mit von beiden Assays als erhöht gemessenen Troponinwerten lag die Sterberate bei 5,2 % (n=5). In der Gruppe mit erhöhten Troponinwerten in der hs cTnI Messung und nach konventioneller Messung normwertigen Troponin lag die Mortalität bei 6,3 % (n=4). In der kleinen Gruppe mit in der konventionellen Messung erhöhtem und im hs cTnI Test normwertigem Troponin haben alle das Follow-Up überlebt.

Abbildung 26 zeigt die prognostische Wertigkeit hinsichtlich der Mortalität beim Vergleich bzw. der Kombination der beiden Troponin-Assays.

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der prognostischen Wertigkeit hinsichtlich der Mortalität (hs cTnI Assay im Vergleich bzw. in der Kombination mit dem konventionellen cTnI Assay):



Anmerkung: Eine Gruppe von fünf Patienten hatte in der konventionellen cTnI Messung einen erhöhten und in der hs cTnI Messung einen normwertigen Troponinwert (nicht in der Grafik enthalten).

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Studiendesign und Studienablauf

5.1.1.1 Studienkollektiv

Das BIC-2-Studienkollektiv wurde nach klinischen Leitsymptomen ausgewählt. Diese Vorselektion nach Leitsymptomen stellt im Vergleich zu anderen Studien keine repräsentative Notaufnahmepopulation dar (59, 76), sondern führt zu einer dadurch intendierten erhöhten Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen. Es muss aber berücksichtigt werden, dass Leitsymptome nicht spezifisch für einzelne Erkrankungen sind und auch nicht zwangsläufig mit der Schwere einer Erkrankung korrelieren (59).

5.1.1.2 Vergleichskollektiv

Im BIC-1-Vergleichskollektiv wurden keine Patienten, die älter als 65 Jahre waren, und Männer und Frauen zu gleichen Anteilen eingeschlossen. Diese Auswahl könnte bei der Ermittlung der 99. Perzentile der gesunden Referenzpopulation evtl. zu einer Absenkung des Cutoffs geführt haben, da es Hinweise darauf gibt, dass ältere und männliche Personen höhere hochsensitive Troponinwerte haben können. Hammarsten et al. stellten beispielsweise fest, dass sowohl männliche als auch ältere Patienten (insbesondere mit einem Alter von mehr als 65 Jahren) signifikant höhere Troponinwerte aufwiesen (74). Andere Autoren fanden ebenfalls Hinweise darauf, dass die hs Troponinwerte mit zunehmendem Alter ansteigen könnten (28, 68, 70, 77). Ob dies mit einer erhöhten Prävalenz nicht diagnostizierter kardialer Erkrankungen einhergeht oder ein gesundes Altersphänomen ist, bleibt unklar.

5.1.1.3 Materialgewinnung

Die Materialgewinnung wurde bei Brustschmerz- und Luftnotpatienten in unterschiedlichen Zeitfenstern durchgeführt (Kapitel 3.5.3), die Auswertung der Daten erfolgte für das Gesamtkollektiv von beiden Leitsymptomgruppen gemeinsam. Dieses Vorgehen könnte zu einer Verzerrung der durchschnittlichen hs cTnI Konzentration

geführt haben. Bei der Auswertung (hier alle Patienten beider Leitsymptomgruppen betrachtet) zeigte sich jedoch, dass die Blutentnahme im Mittel etwa zwei Stunden nach der initialen Aufnahme in der Notaufnahme erfolgte.

5.1.1.4 Follow-Up

Der Follow-Up-Zeitraum könnte mit 90 Tagen etwas kurz gewählt sein, da insgesamt gesehen nur eine geringe Anzahl an Patienten verstorben ist (n=20; 3,7 %). Bei einer längerfristigen Datenerhebung, bspw. durch eine Nachbeobachtung von 6-12 Monaten, könnten die Ergebnisse und damit die Erkenntnisse hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit von hs cTnI evtl. noch aussagekräftiger sein.

5.1.2 Biomarkerbestimmung

5.1.2.1 Erhöhte hochsensitive Troponinwerte

Mit dem im Rahmen der BIC-2-Studie verwendeten Abbott ARCHITECT® ci8200 STAT High Sensitive Troponin I Assay konnte nur bei 27 % der gesunden Probanden des BIC-1-Vergleichskollektivs ein hs cTnI Wert oberhalb der Detektionsgrenze gemessen werden. Somit zählt der hier verwendete Assay nach den aktuellen Kriterien (68) nicht zu den hochsensitiven Troponin-Assays. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass der verwendete experimentelle Troponin-Assay noch ein Prototyp zu Studienzwecken war. Die mittlerweile marktreife, seit 2013 in Europa erhältliche Version des Abbott High Sensitive Troponin I Assays zählt zu den hochsensitiven Troponin-Assays und konnte bei 96 % von 524 gesunden Probanden einen hs cTnI Wert oberhalb der Detektionsgrenze nachweisen (85).

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Zusammenfassung

Insgesamt wurden in die BIC-2-Studie 537 Patienten eingeschlossen, davon 232 Patienten mit dem Leitsymptom Brustschmerz und 305 Patienten mit dem Leitsymptom

Dyspnoe. Im Gesamtkollektiv lagen die hs cTnI Werte im Median bei 8,1 pg/ml, einen erhöhten hs cTnI Wert wiesen 171 Patienten (31,8 %) auf.

Bei Aufnahme erhielten 76 Patienten (14,2 %) die endgültige Hauptdiagnose AMI (18 STEMI-Patienten, 58 NSTEMI-Patienten), die restlichen 461 Patienten (85,8 %) wurden als Nicht-AMI-Patienten klassifiziert. Neben den AMI-Patienten wiesen Patienten mit den Hauptdiagnosen akute Herzinsuffizienz, kardiale Erkrankungen anderer Genese und Lungenarterienembolie die höchsten hs cTnI Werte auf.

Hinsichtlich der primären Endpunkte der BIC-2-Studie zeigte sich innerhalb des 90-tägigen Follow-Up-Zeitraums eine Rehospitalisierungsrate von 17,0 % und eine Mortalitätsrate von 3,7 %.

In der Nachbeobachtung hatten rehospitalisierte oder verstorbene Probanden signifikant höhere GRACE-Risk-Score-Werte sowie signifikant höhere hs cTnI Werte als nicht rehospitalisierte oder überlebende Teilnehmer.

In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass es in der AMI-Gruppe zwischen den im Follow-Up rehospitalisierten und nicht rehospitalisierten bzw. bei verstorbenen und überlebenden AMI-Patienten keine signifikanten Unterschiede bzgl. der initialen hs cTnI Werte gab. In der Gruppe der Nicht-AMI-Patienten hatten im Follow-Up erneut hospitalisierte oder verstorbene Probanden jedoch bereits initial signifikant höhere hs cTnI Werte als nicht rehospitalisierte oder überlebende Teilnehmer.

Beim Vergleich des hs cTnI Assays mit dem während des Studienzeitraums in der Notaufnahme eingesetzten Standard-Assay zeigte sich bei 12,7 % der Probanden der hs cTnI Wert erhöht, wohingegen der mittels konventionellem Troponin-Assay bestimmte Wert im Normbereich war. In dieser Patientengruppe zeigte sich in der Nachbeobachtung die höchste Mortalitätsrate (6,3 %).

5.2.2 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika in Leitsymptomstudien variieren in den unterschiedlichen Arbeiten. Allgemein betrachtet ähneln die Merkmale des BIC-2-Kollektivs jedoch den Patientendaten anderer Leitsymptomstudien (18, 25, 50, 80).

Die Verteilung der Hauptdiagnosen gestaltet sich ebenfalls in jeder Untersuchung etwas anders. Im Großen und Ganzen ist die Diagnosen-Verteilung in der BIC-2-Studie aber mit den Ergebnissen anderer Leitsymptomarbeiten und Notaufnahmestudien vergleichbar (2, 25, 59).

Das Outcome hinsichtlich der Mortalität zeigt bei Leitsymptomstudien eine gewisse Varianz. Die Ergebnisse der BIC-2-Studie sind mit den Resultaten von anderen Leitsymptomarbeiten oder ähnlichen Untersuchungen in ACS-Patientengruppen vergleichbar (18, 50). Insgesamt betrachtet liegt die BIC-2-Gesamtmortalität von 3,7 % aber eher im unteren Bereich, da andere Autoren in ihren Arbeiten z. T. über deutlich höhere Mortalitätsraten berichten. Van Wijk et al. verzeichnen in ihrer Leitsymptomstudie mit 678 Dyspnoe-Patienten eine Sterblichkeitsrate von mehr als 13 % im 90-tägigen Follow-Up (57). Venge et al. beschreiben in ihrer Arbeit mit 1069 Notaufnahmepatienten eine Mortalitätsrate von bis zu 15 % in ihrem im Median etwa drei Monate dauernden Follow-Up (51). Es ist davon auszugehen, dass auch die jeweilige Versorgungsrealität (Verfügbarkeit diagnostischer und therapeutischer Methoden) diese Ergebnisse beeinflusst und unsere Daten die aktuelle Lage in Westeuropa realistisch abbilden.

5.2.3 Diagnostik

Laut den aktuellen ESC-Leitlinien (3, 75) spielen die konventionellen Troponine bei Patienten, bei denen der Verdacht auf ein NSTEMI-ACS besteht, die zentrale Rolle bei der Diagnose eines NSTEMI. Bei der leitliniengerechten Diagnosestellung der instabilen Angina pectoris haben sie ebenfalls eine wichtige Funktion (3, 75). Vor kurzem wurde eine neue Generation von hochsensitiven Troponin-Assays entwickelt, die es ermöglicht, bis zu 100-fach niedrigere Messwerte zu detektieren als mit den konventionellen Assays (18). In einigen Studien gibt es erste Hinweise, dass die hs cTn Assays hinsichtlich der diagnostischen Exaktheit bei AMI-Patienten den herkömmlichen Assays überlegen sein könnten (23, 24). Über die Definition des Referenzbereichs und die Zusammensetzung der Referenzpopulation (20, 68, 69) bzw. über die Größe des anzuwendenden Deltas (70, 73, 74) besteht jedoch noch Uneinigkeit.

In der BIC-2-Studie wurden die hs cTnI Werte mit einem Abbott ARCHITECT® ci8200 STAT High Sensitive Troponin I Assay bestimmt (Kapitel 3.7.2). Im Median lagen die hs cTnI Werte des BIC-2-Gesamtkollektivs bei 8,1 pg/ml. Patienten mit dem Leitsymptom Dyspnoe hatten im Median signifikant höhere hs cTnI Werte als Patienten mit Brustschmerz als Leitsymptom ($p=0,009$; Kapitel 4.2.1). Dieses Ergebnis könnte auf höhergradige Krankheitsstadien oder eine stärkere Herzbeteiligung bei den Dyspnoe-Patienten hinweisen. Es wäre aber auch denkbar, dass die Blutentnahme bei einigen

Diskussion

Dyspnoe-Patienten im Durchschnitt etwas später erfolgte (Kapitel 3.5.3) und sich die höheren hs cTnI Werte in dieser Patientengruppe durch einen zu diesem Zeitpunkt bereits etwas stärker ausgeprägten Markeranstieg erklären lassen. Wenn bei Patienten ein AMI diagnostiziert wird (bspw. Dyspnoe-Patienten), ist von einem Markeranstieg während der ersten Stunden nach Symptombeginn auszugehen (3, 15, 75, 78).

Im BIC-2-Kollektiv hatten ACS-Patienten signifikant höhere hs cTnI Werte als Nicht-ACS-Patienten ($p < 0,0001$) und AMI-Patienten signifikant höhere hs cTnI Werte als Nicht-AMI-Patienten ($p < 0,0001$; Kapitel 4.2.2). In diesen Subgruppen zeigte sich mit dem Markeranstieg in der Akutphase das erwartete Resultat, das sich mit dem aktuellen wissenschaftlichen Stand und den derzeitigen ESC-Leitlinien deckt (3, 75).

Innerhalb der 15 Hauptdiagnosegruppen konnten in jeder Gruppe, außer bei KHK-Patienten, auch erhöhte hs cTnI Werte nachgewiesen werden (Kapitel 4.2.2). Dies ist wohl am ehesten dadurch zu erklären, dass insgesamt nur zwei Patienten (0,4 %) die Hauptdiagnose KHK erhielten und die Erkrankung in diesen beiden Fällen offenbar noch nicht in einem hochgradigen Stadium vorlag. Allerdings konnten auch in Diagnosegruppen wie nichtkardiale Brustschmerzen oder Ausschluss AMI in Einzelfällen erhöhte hs cTnI Werte nachgewiesen werden. Dies zeigt, dass auch falsch positive Ergebnisse möglich sind und dass diese Fälle im richtigen klinischen Kontext betrachtet werden müssen. Diese Patienten sollten weiteren diagnostischen Untersuchungen zugeführt werden, bevor die endgültige Diagnose gestellt wird, da neben dem ACS auch viele nicht-ischämische Diagnosen für Troponinerhöhungen über die 99. Perzentile in Frage kommen (79).

Neben den Patienten mit STEMI und NSTEMI wiesen Patienten drei anderer Hauptdiagnosegruppen (LAE, AHF und kardiale Erkrankungen anderer Genese) ebenfalls im Median über die 99. Perzentile erhöhte hs cTnI Werte auf. Dieses Resultat scheint die oftmals stark ausgeprägte Herzbeteiligung bei Patienten in diesen Diagnosegruppen zu belegen und steht im Einklang mit den amerikanischen NACB-Leitlinien (National Academy of Clinical Biochemistry) für den Einsatz von cTn und BNP bei Erkrankungen mit einer anderen Ätiologie als das ACS und die Herzinsuffizienz (79). Es werden hier u. a. ebenfalls die LAE, die AHF und mehrere kardiale Erkrankungen anderer Genese als nicht-ischämische Ursachen für eine Troponinerhöhung aufgelistet. Für die Identifikation von Patienten mit einem erhöhten LAE-Risiko anhand von erhöhten Troponinwerten wird eine IIB Empfehlung abgegeben (79).

Die Zusammensetzung der BIC-1-Referenzpopulation wurde bereits in Kapitel 5.1.1.2 diskutiert. Ein Delta wurde in der BIC-2-Studie nicht ermittelt, da der Schwerpunkt der Arbeit auf der prognostischen Wertigkeit des hs cTnI Assays liegt.

5.2.4 Risikostratifizierung

Die Risikostratifizierung mittels Troponinen spielt eine entscheidende Rolle bei der Identifizierung der Patienten in der NSTEMI-Gruppe, die von einer Notfall-PCI profitieren (61, 66). Außerdem liefert sie den behandelnden Ärzten wichtige Hinweise auf das Risiko der in-hospitalen Mortalität (3). Hierbei können sowohl konventionelle als auch hochsensitive Troponine als Orientierungshilfe herangezogen werden. Den Goldstandard zur Risikostratifizierung stellt laut den aktuellen ESC-Leitlinien der GRACE-Risk-Score (Kapitel 2.3.2.1) dar (3).

Im Kollektiv der BIC-2-Studie lagen die GRACE-Risk-Score-Werte im Median bei 113 Punkten. Patienten mit über die 99. Perzentile erhöhten hs cTnI Werten ($p < 0,0001$; Kapitel 4.3.2) wie auch AMI-Patienten ($p < 0,0001$; Kapitel 4.3.3) hatten signifikant höhere GRACE-Risk-Score-Werte als Patienten mit normwertigen hs cTnI Werten oder Nicht-AMI-Patienten. Die Mediane der Patientengruppen mit erhöhten hs cTnI Werten sowie der AMI-Patienten lagen im Bereich eines mittelgroßen Risikos für ein Versterben innerhalb des Krankenhauses (laut ESC-Leitlinien (3) ca. 1-3 % der Patienten) und im Bereich eines hohen Risikos für ein Versterben während der ersten sechs Monate nach dem Notaufnahmearrival (laut ESC-Leitlinien (3) > 8 % der Patienten). Die in-hospitalen Mortalität wurde in der BIC-2-Studie nicht ermittelt und kann daher nicht verglichen werden. Die post-hospitalen Mortalitätsrate der Patienten mit über die 99. Perzentile erhöhten hs cTnI Werten lag im dreimonatigen Follow-Up bei 5,3 % (Kapitel 4.1.2, Tabelle 12). Da ein weiterer Anstieg der Sterblichkeitsrate in dieser Subgruppe auf mehr als 8 % nach sechs Monaten durchaus vorstellbar ist, steht dieses Ergebnis im Einklang mit den Angaben für die Hochrisikokategorie (entspricht GRACE-Score-Werten von > 118 Punkten) in den ESC-Leitlinien (3). Die Gruppe der im Follow-Up verstorbenen AMI-Patienten war sehr klein (2,6 %; $n=2$), weshalb ein Vergleich hier schwierig ist.

Im 90-tägigen Follow-Up rehospitalisierte ($p=0,008$; Kapitel 4.3.4) oder verstorbene ($p < 0,0001$; Kapitel 4.3.5) Probanden hatten signifikant höhere GRACE-Risk-Score-Werte als nicht rehospitalisierte oder überlebende Teilnehmer. Der Median der

Rehospitalisierungsgruppe lag im Bereich eines mittelgroßen Risikos für ein Versterben innerhalb des Krankenhauses (laut ESC-Leitlinien (3) ca. 1-3 % der Patienten) und im Bereich eines hohen Risikos für ein Versterben während der ersten sechs Monate nach dem Notaufnahmearaufenthalt (laut ESC-Leitlinien (3) >8 % der Patienten). Der Median der Gruppe der verstorbenen Patienten lag im Bereich eines hohen Risikos sowohl für ein Versterben innerhalb des Krankenhauses (laut ESC-Leitlinien (3) > 3 % der Patienten) als auch für ein Versterben während der ersten sechs Monate nach dem Notaufnahmearaufenthalt (laut ESC-Leitlinien (3) > 8 % der Patienten).

Auch diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der hohen prognostischen Wertigkeit des GRACE-Risk-Scores, die bereits in einigen Studien belegt wurde (3, 81, 82). In der Untersuchung der Autoren Eggers et al. zeigte sich ebenfalls, dass verstorbene Patienten signifikant höhere GRACE-Risk-Score-Werte aufwiesen als überlebende Probanden. In dieser Studie lag der Median der GRACE-Risk-Score-Werte der AMI-Patienten auch im Bereich eines mittelgroßen Risikos für ein Versterben innerhalb des Krankenhauses und im Bereich eines hohen Risikos für ein Versterben während der ersten sechs Monate nach der Aufnahme auf eine Chest Pain Unit (80).

5.2.5 Prognostik

Die Prognose nach einem ACS-Event ist eher ungünstig, in den sechs Folgemonaten ist laut dem GRACE-Register mit einer Mortalitätsrate von ca. 9 % zu rechnen (29). In Abhängigkeit von der endgültigen Diagnose muss hier weiter differenziert werden: Nach einem überlebten AMI ist die Prognose ungünstiger (75), die Sterblichkeitsrate nach sechs Monaten lag in der GRACE-Population bei 12-13 % (7), nach dem Ausschluss eines AMI oder einer instabilen Angina pectoris ist die Prognose hingegen günstiger (3). Mehrere Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass erhöhte Troponinwerte (mit konventionellen Assays gemessen) sowohl bei ACS- (30, 38) oder post-ACS-Patienten (39) als auch bei Nicht-ACS-Patienten (37, 40, 41) gut mit der Mortalitätsrate korrelieren.

Beim Vergleich der prognostischen Wertigkeiten der Troponin-Assays gibt es erste Hinweise, dass die neuartigen hochsensitiven Troponin-Assays den konventionellen Troponin-Assays überlegen sein könnten, da durch die hs cTn Messung signifikant mehr Todesfälle im Follow-Up-Zeitraum vorhergesagt werden konnten als mit den Standard-Assays (42, 43, 51).

5.2.5.1 Prognostik einer erneuten Hospitalisierung

Insgesamt wurden vom BIC-2-Kollektiv 17,0 % der Patienten innerhalb der 90-tägigen Nachbeobachtung rehospitalisiert. Diese Probanden hatten signifikant ($p=0,024$) höhere hs cTnI Werte im Vergleich zu nicht rehospitalisierten Teilnehmern.

Die Unterteilung der Teilnehmer anhand ihrer hs cTnI Werte in Quartile ergab ebenfalls signifikante Unterschiede ($p=0,007$). Patienten mit höheren hs Troponinwerten (2.-4. Quartil) hatten höhere Rehospitalisierungsraten als Patienten mit niedrigeren Werten (Kapitel 4.4.3). Diese Ergebnisse passen gut zur klinischen Beurteilung, da davon auszugehen ist, dass eine Verschlechterung des Zustandes bzw. eine Verschlimmerung der Erkrankung zur Rehospitalisierung geführt hat. Offenbar wiesen diese Patienten bereits beim initialen Aufenthalt in der Notaufnahme eine stärkere Herzbeteiligung auf, die mittels des hs cTnI Assays messbar war.

Bei genauer Betrachtung der 87 rehospitalisierten Patienten ergab sich hingegen, dass nur 36,8 % der Probanden bei der initialen Messung über die 99. Perzentile erhöhte hs cTnI Werte aufwiesen. Da bei der Rehospitalisierung keine erneute hs cTnI Messung erfolgte, ließ sich nicht klären, welche hs cTnI Werte die Probanden zu diesem späteren Zeitpunkt hatten. Insgesamt gesehen waren die häufigsten Diagnosen für eine Rehospitalisierung die arterielle Hypertonie und ein ACS (Kapitel 4.1.5 und 4.1.6; Tabelle 14). In solchen Fällen bzw. bei einer anderen Erkrankung mit Herzbeteiligung ist bei einer Rehospitalisierung eher von einer hs cTnI Erhöhung (evtl. auch über die 99. Perzentile) auszugehen. In anderen Fällen, beispielsweise bei einer erneuten Aufnahme auf Grund einer nichtkardialen Erkrankung, ist es hingegen durchaus vorstellbar, dass kein Anstieg des hs cTnI Wertes zu verzeichnen wäre.

In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass es keinen signifikanten Unterschied bei den hs cTnI Werten der rehospitalisierten AMI-Patienten im Vergleich zu den nicht rehospitalisierten AMI-Patienten gab. Allerdings hatten rehospitalisierte Nicht-AMI-Patienten signifikant höhere hs cTnI Werte als nicht rehospitalisierte Nicht-AMI-Patienten ($p=0,002$; Kapitel 4.4.4). Außerdem hatten 29,3 % aller rehospitalisierten Nicht-AMI-Patienten initial über die 99. Perzentile erhöhte hs cTnI Werte. Diese Ergebnisse könnten z. T. dadurch erklärt werden, dass eine Rehospitalisierung einen komplexen Vorgang darstellt, zu dem neben einem AMI auch andere Erkrankungen führen können. Außerdem hatten die meisten AMI-Patienten zum Zeitpunkt der initialen Messung auf Grund der Infarktpathologie sehr hohe Werte. Dies könnte erklären, dass

es hinsichtlich einer Rehospitalisierung im Follow-Up keine signifikanten Unterschiede bei den hs cTnI Werten der AMI-Patienten gab. Bei den Nicht-AMI-Patienten hatte hingegen der Großteil der Probanden in der initialen Messung eher niedrigere hs cTnI Werte. Deshalb könnten in dieser Gruppe die höheren Werte auf eine Herzbeteiligung hinweisen, die wiederum in einigen Fällen im Follow-Up zu einer Rehospitalisierung geführt haben könnte. Bei den 29,3 % der Nicht-AMI-Patienten, die bereits zu Studienbeginn über die 99. Perzentile erhöhte hs cTnI Werte hatten, liegt der Verdacht nahe, dass bereits von Anfang an eine Erkrankung mit einer messbaren Herzbeteiligung vorgelegen haben könnte.

5.2.5.2 Prognostik der Mortalität

Die Gesamtmortalität lag im BIC-2-Kollektiv während des 90-tägigen Follow-Ups bei 3,7 %. Die verstorbenen Patienten hatten signifikant höhere hs cTnI Werte als die überlebenden Probanden ($p=0,029$; Kapitel 4.4.5). Die Sensitivität der initialen hs cTnI Messung für die Prognose des primären Endpunktes „Tod“ im Gesamtkollektiv betrug 45 %, die Spezifität 68 % und der negative prädiktive Wert 97 %. Mit Hilfe des Abbott Assays gelang es in der BIC-2-Studie, 45 % der in der Nachbeobachtung verstorbenen Patienten als Probanden mit bereits initial erhöhten Troponinwerten zu identifizieren. Dieses Ergebnis geht in eine ähnliche Richtung wie die Feststellung der Autoren Venge et al., die berichten, dass sie in ihrer Arbeit über Troponinmessungen bei Notaufnahmepatienten mittels eines sensitiven Abbott Architect cTnI Assays sogar 71 % der im Follow-Up (Median: 3 Monate) verstorbenen Patienten als mit bereits zuvor über die 99. Perzentile erhöhten Troponinwerten identifizieren konnten (51). Hier handelte es sich jedoch um ein insgesamt wohl kränkeres Notaufnahme-Kollektiv mit einer Mortalitätsrate von 2,8 % bereits nach 14 Tagen und 15 % am Studienende, was insgesamt zu höheren Troponinwerten als in der BIC-2-Studie geführt haben könnte.

Die Mortalität in der Gruppe mit über die 99. Perzentile erhöhten hs cTnI Werten lag bei 5,3 % und in der Gruppe mit normwertigen Troponinwerten bei 3,0 %. Nachdem die Teilnehmer anhand ihrer hs cTnI Werte in Quartile unterteilt wurden, zeigten sich signifikante Unterschiede ($p=0,044$). Probanden mit höheren Troponinwerten (3. und 4. Quartil) hatten eine höhere Mortalitätsrate als Teilnehmer mit niedrigeren Werten (Kapitel 4.4.6). Diese Resultate decken sich mit den Untersuchungen der Autoren Saunders et al., die im zehnjährigen Follow-Up ebenfalls höhere Mortalitätsraten bei

Diskussion

Patienten mit erhöhten hs cTn Werten nachweisen konnten. Die höchsten Sterberaten hatten jedoch Patienten mit deutlich erhöhten hs cTn Werten (53). In der Studie von Omland et al. zeigten sich sogar signifikant höhere Mortalitätsraten in den Patientengruppen mit hs cTn Werten um bzw. leicht unterhalb der 99. Perzentile im Vergleich zu Patienten mit sehr niedrigen hs cTn Werten (26). Bei diesen Arbeiten wurde jeweils ein hs cTnT Assay eingesetzt (26, 53). In der Arbeit von Leistner et al. wurde ein sensitiver cTnI Assay (Siemens sensitive cTnI Ultra) verwendet. Hier zeigte sich ebenfalls in der fünfjährigen Nachbeobachtung die höchste Mortalitätsrate in der Gruppe mit den höchsten sensitiven cTnI Werten (54). Auch in anderen Arbeiten mit sensitiven (Abbott Architect, 50), ultra- (Siemens Ultra, 46) oder hochsensitiven (Beckman Coulter, 58) cTnI Assays zeigten sich bei Patienten mit über die 99. Perzentile erhöhten Troponinwerten eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate.

Zum Vergleich der prognostischen Wertigkeit hinsichtlich der Mortalität des Abbott hs cTnI Assays mit dem Viertgenerations-Standard-Assay wurden die Mortalitätsraten in den Patientengruppen verglichen, deren Troponinwerte mit beiden Assays bestimmt wurden. Insgesamt wurde bei 495 Probanden (92,2 %) sowohl ein konventioneller als auch ein hs cTnI Wert gemessen. Hierbei zeigte sich, dass die Mortalitätsrate in der Patientengruppe mit in beiden Messungen normwertigen cTnI Werten am geringsten war (3,0 %). In der Gruppe mit von beiden Assays als erhöht bestimmten Troponinwerten lag die Sterberate bei 5,2 %. Die höchste Mortalitätsrate hatten Patienten in der Gruppe mit in der konventionellen Bestimmung normwertigen Troponinwerten und in der hochsensitiven Messung erhöhten Troponinwerten (6,3 %). Hier lässt sich die Tendenz ableiten, dass Patienten mit in der hs cTnI Messung erhöhten Werten eine erhöhte Mortalitätsrate aufweisen. Die Probanden mit in der konventionellen Bestimmung normwertigen und in der hochsensitiven Messung erhöhten Troponinwerten weisen dabei die höchste Sterberate auf (6,3 %). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Ergebnissen der Autoren Weber et al. und Celik et al., die in ihren Untersuchungen eine signifikant erhöhte Mortalität für Patienten mit konventionell normwertigen Troponinwerten, jedoch in der hochsensitiven Messung erhöhten Werten nachweisen konnten (18, 43). In der Studie von Wijk et al. zeigte sich ebenfalls eine höhere Mortalitätsrate in der Patientengruppe mit in der konventionellen Bestimmung normwertigen Werten und in der hochsensitiven Messung erhöhten Werten im Vergleich zu der Gruppe mit in beiden Messungen normwertigen Werten. Die insgesamt höchste Mortalitätsrate zeigte sich jedoch in der Patientengruppe, die sowohl

Diskussion

in der konventionellen als auch in der hochsensitiven Messung erhöhte Troponinwerte aufwies (57). Erklärt werden könnten die etwas anderen Ergebnisse in der BIC-2-Studie dadurch, dass Patienten mit bereits in der konventionellen Messung erhöhten Troponinwerten eine standardisierte und leitliniengerechte medizinische Therapie erhalten haben, da die laborchemische Troponinerhöhung und damit eine mögliche Herzbeteiligung dem ärztlichen Personal bereits bei der Aufnahme bekannt war. Patienten mit in der konventionellen Bestimmung zunächst negativen Werten und erst im Rahmen der nachträglichen Messung erhöhten hochsensitiven Troponinwerten könnten hingegen eine weniger standardisierte medizinische Therapie erhalten haben bzw. schneller wieder aus der Notaufnahme entlassen worden sein. Die mit den erhöhten hs cTnI Werten möglicherweise verbundene Herzbeteiligung war dem ärztlichen Personal zum Aufnahme- bzw. Behandlungszeitpunkt nicht bekannt.

In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass es keine signifikanten Unterschiede bei der Höhe der hs cTnI Werte zwischen den verstorbenen und überlebenden AMI-Patienten gab. In der Gruppe der Nicht-AMI-Patienten konnte hingegen ein Unterschied festgestellt werden, da die verstorbenen Nicht-AMI-Patienten im Vergleich zu den überlebenden Nicht-AMI-Patienten signifikant höhere hs cTnI Werte aufwiesen ($p=0,006$; Kapitel 4.4.8). Die Sensitivität der initialen hs cTnI Messung für die Prognose des primären Endpunktes „Tod“ in der Gruppe der Nicht-AMI-Patienten betrug 39 %, die Spezifität 79 % und der negative prädiktive Wert 97 %. Diese Ergebnisse könnte man so deuten, dass das klinische Management bei den AMI-Patienten mittlerweile sehr ausgereift ist und nur noch wenige Infarktpatienten zeitnah versterben. Im BIC-2-Kollektiv sind 2,6 % der AMI-Patienten verstorben und mehr als 97 % der Probanden mit AMI haben den Nachbeobachtungszeitraum von 90 Tagen nachweislich überlebt. Auch hatten die beiden verstorbenen AMI-Patienten im Vergleich zu den überlebenden Probanden äußerst hohe hs cTnI Werte. Die Autoren Möckel et al. kommen in ihrer Untersuchung ebenfalls zu dem Schluss, dass das klinische Management von Brustschmerzpatienten mittlerweile hochstandardisiert erfolgt und für die niedrige Mortalität in dieser Patientengruppe verantwortlich sein könnte (59). Andere Autoren haben in ihren Studien zeigen können, dass standardisiertes Vorgehen bei Brustschmerzpatienten, wie z. B. die Behandlung in einer Chest Pain Unit (CPU), das Outcome verbessern und die Mortalität signifikant senken kann (83, 84).

In der Gruppe der Nicht-AMI-Patienten sind im BIC-2-Kollektiv hingegen 3,9 % der Probanden verstorben, was nahezu der zweifachen Sterblichkeitsrate der AMI-

Patienten entspricht. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Beobachtungen der Autoren Eggers et al., die in ihrer sechsjährigen Nachbeobachtung von Brustschmerzpatienten die höchsten Mortalitätsraten ebenfalls sowohl bei AMI-Patienten als auch in der Gruppe der Nicht-AMI-Patienten (genauer bei Patienten mit kardialen Erkrankungen anderer Genese sowie bei Patienten mit nichtkardialen Erkrankungen) fanden (80). Außerdem weisen Möckel et al. darauf hin, dass stationär behandelte Brustschmerzpatienten heutzutage eine signifikant geringere (in-hospitale) Sterblichkeitsrate als bspw. Dyspnoe- oder Bauchschmerz-Patienten haben (59).

Möglicherweise können diese Resultate dadurch erklärt werden, dass die Therapie der Nicht-AMI-Patienten, die oftmals zügig in den ambulanten Bereich verlagert wird, klinisch noch nicht so ausgereift bzw. standardisiert ist wie bei den in der Regel stationär behandelten Infarktpatienten. Da die Nicht-AMI-Patienten ebenfalls Erkrankungen mit einer Herzbeteiligung aufweisen und die Mortalität in dieser Gruppe ähnlich hoch, z. T. sogar über der Sterblichkeit in der AMI-Gruppe liegt, scheint es von entscheidender Bedeutung zu sein, dass in Zukunft der therapeutische Fokus auch auf die Gruppe der Nicht-AMI-Patienten ausgeweitet wird. Die Generation der hochsensitiven Troponin-Assays bietet auf Grund ihrer neuartigen Sensitivität erstmals die Möglichkeit, diese Herzbeteiligung bei den oft multimorbiden Patienten zumindest ansatzweise zu erfassen. Nun könnte der nächste Schritt erfolgen, indem versucht wird, bei diesem Patientenkollektiv ebenfalls ein möglichst standardisiertes, evidenzbasiertes Vorgehen zu etablieren, mit dem Ziel, die Mortalitätsrate zu senken.

5.3 Allgemeine Limitationen der BIC-2-Studie

Die Studienpopulation umfasst 537 Patienten, was eine klinische Studie mittlerer Größenordnung darstellt. Die Ergebnisse sollten jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da noch weitere Studien mit größeren Populationen nötig sind, um die Resultate besser bewerten bzw. einordnen zu können.

Die statistischen Auswertungen und Ergebnisdarstellungen enthalten einige Subgruppenanalysen, in denen die Patientenzahl sehr gering sein kann. Deren Interpretation sollte sich grundsätzlich vorsichtig gestalten und kann keinesfalls als allgemeingültig angesehen werden.

Der hier eingesetzte Abbott hs cTnI Assays ist ein rein experimenteller Prototyp, der keine klinische Zulassung besitzt. Eine marktreife Version ist seit 2013 erhältlich.

6 Zusammenfassung

Kardiale Troponine sind myokardspezifische Proteinkomplexe, die bei einer zellulären Schädigung der Kardiomyozyten, bspw. bei einer Ischämie, freigesetzt werden und im peripheren Blut nachweisbar sind. Nach den aktuellen ESC-Leitlinien spielen kardiale Troponine die zentrale Rolle bei der Diagnostik eines NSTEMI. Auch in der Risikostratifizierung und Prognostik von ACS-Patienten haben kardiale Troponine als eine Variable des GRACE-Risk-Scores eine wichtige Funktion. Kürzlich wurde eine neue Generation von hochsensitiven Troponin-Assays entwickelt, welche bis zu 100-fach niedrigere Messwerte detektieren können als die konventionellen Assays. Nach ersten Studienergebnissen scheinen die hs Assays die Infarkt-Diagnostik zu verbessern bzw. zu beschleunigen. Hinsichtlich der Frage, ob die hs cTn Assays auch in der Risikostratifizierung und in der Prognostik von ACS-Patienten Vorteile bringen, liegen derzeit noch recht wenige Daten vor. Des Weiteren wurden die meisten Untersuchungen bisher mit hs cTnT Assays durchgeführt und es liegen sehr wenige Daten zu Untersuchungen mit hs cTnI Assays vor. Ziel der BIC-2-Studie ist daher, weitere Daten im Hinblick auf den klinischen Nutzen von hs cTnI hervorzubringen, insbesondere bzgl. der Wertigkeit von hs cTnI in der Prognostik bei Patienten mit akuten kardiovaskulären Symptomen in der Notaufnahme.

Es wurden 537 Patienten mit den kardiovaskulären Leitsymptomen Brustschmerz und Dyspnoe eingeschlossen. Von ihnen wurden bei der initialen Vorstellung in der Notaufnahme klinische Daten gewonnen und Blutproben entnommen. Nach 90 Tagen erfolgte ein Follow-Up mit telefonischer Nachbefragung hinsichtlich der primären Endpunkte Rehospitalisierung und Tod. Die hs cTnI Werte wurden mit dem ARCHITECT[®] STAT hs cTnI Assay der Firma Abbott Laboratories bestimmt. Als erhöhte Werte wurden hs cTnI Werte oberhalb der 99. Perzentile (23,72 pg/ml) einer gesunden Population von 300 Charité-Mitarbeitern definiert.

Insgesamt wurden im Follow-Up-Zeitraum 17,0 % der Patienten rehospitalisiert, die Mortalitätsrate im Gesamtkollektiv lag bei 3,7 %. Rehospitalisierte und verstorbene Patienten hatten bereits in der initialen Messung signifikant höhere hs cTnI Werte. In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass es in der Gruppe der AMI-Patienten bei den rehospitalisierten und nicht rehospitalisierten Probanden keine signifikanten Unterschiede bzgl. der initialen hs cTnI Werte gab. Auch zwischen den verstorbenen

Zusammenfassung

und den überlebenden AMI-Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei den anfangs gemessenen hs cTnI Werten. In der Gruppe der Nicht-AMI-Patienten hatten im Follow-Up rehospitalisierte Patienten jedoch bereits initial signifikant höhere hs cTnI Werte als nicht rehospitalisierte Probanden. Auch während der Nachbeobachtung verstorbene Nicht-AMI-Patienten hatten bereits in der anfangs erfolgten Messung signifikant höhere hs cTnI Werte als überlebende Probanden. Im Vergleich des hs cTnI Studien-Assays mit dem während des Studienzeitraums in der Notaufnahme eingesetzten konventionellen Troponin-Assay zeigte sich tendenziell eine höhere prognostische Wertigkeit des hs cTnI Assays, da Patienten mit erhöhten hs cTnI Werten eine höhere Mortalitätsrate aufwiesen. Dies fiel insbesondere in der Patientengruppe mit nach konventioneller Bestimmung normwertigen Troponinwerten und nach hs Messung erhöhten Werten auf, welche mit 6,3 % die höchste Mortalitätsrate aufwies.

In der BIC-2-Leitsymptomstudie hatten rehospitalisierte und verstorbene Patienten signifikant höhere hs cTnI Werte. Die Patienten mit nach konventioneller Bestimmung normwertigen Troponinwerten und nach hs Messung erhöhten Werten wiesen eine besonders hohe Mortalitätsrate auf. Dies weist darauf hin, dass hs cTnI Assays eine höhere prognostische Wertigkeit als die konventionellen Assays haben könnten und MACE präziser vorhersagen können. Dies könnte daran liegen, dass die hs cTnI Assays durch ihre neuartige Sensitivität in der Lage sind, eine mögliche Herzbeteiligung bei z. T. komplexen Krankheitsbildern bereits frühzeitig anzuzeigen. Insbesondere in der Gruppe der Nicht-AMI-Patienten wiesen initial erhöhte hs cTnI Werte auf ein größeres Risiko für Rehospitalisation oder Mortalität hin. Da diese Patienten in der Regel schnell wieder aus der Notaufnahme entlassen werden, ist die Risikostatifizierung und Prognostik hier von entscheidender Bedeutung. In Zukunft sollte daher der therapeutische Fokus auch auf die Nicht-AMI-Patientengruppe ausgeweitet werden, mit dem Ziel, auch bei diesem Patientenkollektiv ein möglichst standardisiertes, evidenzbasiertes Vorgehen zu etablieren und dadurch die Mortalitätsrate zu senken.

7 Literaturverzeichnis

1. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnosis of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000;342(16):1163-70.
2. Pope JH, Ruthazer R, Beshanski JR, Griffith JL, Selker HP. Clinical features of emergency department patients presenting with symptoms suggestive of acute cardiac ischemia: A multicenter study. *J Thromb Thrombolysis* 1998;6(1):63-74.
3. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(23):2999-3054.
4. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29(23):2909-45.
5. Armstrong PW, Granger CW, Adams PX, et al. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2007;297(1):43-51.
6. Van de Werf F, Ross A, Armstrong P, et al. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): Randomised trial. *Lancet* 2006;367(9510):569-78.
7. Goldberg RJ, Currie K, White K, et al. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the global registry of acute coronary events [GRACE]). *Am J Cardiol* 2004;93(3):288-93.

Literaturverzeichnis

8. Kohn MA, Kwan E, Gupta M, Tabas JA. Prevalence of acute myocardial infarction and other serious diagnoses in patients presenting to an urban emergency department with chest pain. *J Emerg Med* 2005;29(4):383-90.
9. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111:3481-3488.
10. Buja LM. Myocardial ischemia and reperfusion injury. *Cardiovasc Pathol* 2005;14(4):170-5.
11. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006;113(19):2335-62.
12. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global burden of disease study. *Lancet* 1997;349(9064):1498-504.
13. Balk EM, Ioannidis JPA, Salem D, Chew PJ, Lau J. Accuracy of biomarkers to diagnose acute cardiac ischemia in the emergency department: A meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2001;37(5):478-94.
14. Takeda S, Yamashita A, Maeda K and Maeda Y. Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca(2+)-saturated form. *Nature* 2003;424(6944):35-41.
15. Christ M, Bertsch T, Popp S, et al. High-sensitivity troponin assays in the evaluation of patients with acute chest pain in the emergency department. *Clin Chem Lab* 2011;49(19).
16. Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med* 2010;8:34. (Accessed January 26, 2012 at <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/8/34>).
17. Takeda S. Crystal structure of troponin and the molecular mechanism of muscle regulation. *J Electron Microsc* 2005;54(Supplement 1):i35-41.

Literaturverzeichnis

18. 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):81-8.
19. 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):1165-72.
20. Apple FS, Jesse RL, Newby LK, et al. National academy of clinical biochemistry and IFCC committee for standardization of markers of cardiac damage laboratory medicine practice guidelines: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2007;53(4):547-51.
21. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, et al. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. *Am Heart J* 2011;161(1):68-75.
22. Wilson SR, Sabatine MS, Braunwald E, et al. Detection of myocardial injury in patients with unstable angina using a novel nanoparticle cardiac troponin assay: Observations from the PROTECT-TIMI 30 trial. *Am Heart J* 2009;158(3):386-91.
23. 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):858-67.
24. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361(9):868-77.
25. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients with pre-existing coronary artery disease using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2012;33(8):988-97.

Literaturverzeichnis

26. Omland T, De Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;361(26):2538-47.
27. Twerenbold R, Reichlin T, Reiter M, Müller C. High-sensitive cardiac troponin: Friend or foe? *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13202.
28. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2011;32(11):1379-89.
29. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ. 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.
30. Möckel M, Müller R, Vollert JO, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 for early risk stratification in patients with suspected acute coronary syndrome: A multi-marker approach. *Clin Res Cardiol*. 2007;96(9):604-12.
31. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2155-65.
32. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. Persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome predicts long-term mortality. *Circulation*. 2007;116(17):1907-14.
33. De Vreede JJM, Gorgels APM, Verstraaten GMP, et al. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18(3):698-706.
34. Goldberg RJ, Glatfelter K, Burbank-Schmidt E, Lessard D, Gore JM. Trends in community mortality due to coronary heart disease. *Am Heart J*. 2006;151(2):501-7.

Literaturverzeichnis

35. De Lemos JA, 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. *J Am Med Assoc.* 2010;304(22):2503-12.
36. 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):2388-97.
37. Daniels LB, Laughlin GA, 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. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(6):450-9.
38. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1996;335(18):1342-9.
39. Lindahl, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation.* 1996;93(9):1651-7.
40. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: Alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med.* 2005;142(9):786-91.
41. 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):1071-8.
42. Hochholzer W, Reichlin T, Twerenbold R, et al. Incremental value of high-sensitivity cardiac troponin T for risk prediction in patients with suspected acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 2011;57(9):1318-26.

Literaturverzeichnis

43. Celik S, Giannitsis E, Wollert KC, et al. Cardiac troponin T concentrations above the 99th percentile value as measured by a new high-sensitivity assay predict long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes undergoing routine early invasive strategy. *Clin Res Cardiol.* 2011;100(12):1077-85.
44. Apple FS, Pearce LA, Smith SW, Kaczmarek JM, Murakami MM. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. *Clin Chem.* 2009;55(5):930-7.
45. Kavsak PA, Wang X, Ko DT, MacRae AR, Jaffe AS. Short- and long-term risk stratification using a next-generation, high-sensitivity research cardiac troponin I (hs-cTnI) assay in an emergency department chest pain population. *Clin Chem.* 2009;55(10):1809-15.
46. 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):2118-24.
47. Otsuka T, Kawada T, Ibuki C, Seino Y. Association between high-sensitivity cardiac troponin T levels and the predicted cardiovascular risk in middle-aged men without overt cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2010;159(6):972-8.
48. Selker HP, Beshansky JR, Griffith JL, et al. Use of the acute cardiac ischemia time-insensitive predictive instrument (ACI-TIPI) to assist with triage of patients with chest pain or other symptoms suggestive of acute cardiac ischemia. A multicenter, controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1998;129(11):845-55.
49. Patil H, Vaidya O, Bogart D. A review of causes and systemic approach to cardiac troponin elevation. *Clin Cardiol.* 2011;34(12):723-8.
50. Mills NL, Churchhouse AM, Lee KK, et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. *J Am Med Assoc.* 2011;305(12):1210-6.

Literaturverzeichnis

51. Venge P, Ohberg C, Flodin M, Lindahl B. Early and late outcome prediction of death in the emergency room setting by point-of-care and laboratory assays of cardiac troponin I. *Am Heart J.* 2010;160(5):835-41.
52. Heller G, Babitsch B, Günster C, Möckel M. Mortality following myocardial infarction in women and men: An analysis of insurance claims data from inpatient hospitalizations. *Dtsch Arztebl Int.* 2008;105(15):279-85.
53. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, 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):1367-76.
54. Leistner DM, Klotsche J, Pieper L, et al. Circulating troponin as measured by a sensitive assay for cardiovascular risk assessment in primary prevention. *Clin Chem.* 2012;58(1):200-8.
55. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003;163(19):2345-53.
56. D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: A meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp Clin Trials.* 2012;33(3):507-14.
57. Van Wijk S, Jacobs L, Eurlings LW, et al. Troponin T measurements by high-sensitivity vs conventional assays for risk stratification in acute dyspnea. *Clin Chem.* 2012;58(1):284-92.
58. 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):1146-53.

Literaturverzeichnis

59. Mockel M, Searle J, Muller R, et al. Chief complaints in medical emergencies: Do they relate to underlying disease and outcome? The Charité Emergency Medicine Study (CHARITEM). *Eur J Emerg Med.* 2013;20(2):103-8.
60. Searle J, Danne O, Müller C, Mockel M. Biomarkers in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *Minerva Cardioangiol.* 2011;59(3):203-23.
61. Halim SA, Newby LK, Ohman EM. Biomarkers in cardiovascular clinical trials: Past, present, future. *Clin Chem.* 2012;58(1):45-53.
62. Katus HA, Remppis A, Looser S, et al. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol.* 1989;21(12):1349-53.
63. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2007;116(22):2634-53.
64. Khalifa AB, Najjar M, Addad F, Turki E, Mghirbi T. Cardiac troponin T (cTn T) and the postmortem diagnosis of sudden death. *Am J Forensic Med Pathol.* 2006;27(2):175-7.
65. Ellingsen CL, Hetland Ø. Serum concentrations of cardiac troponin T in sudden death. *Am J Forensic Med Pathol.* 2004;25(3):213-5.
66. Gohlke H, Albus C, Gysan DB, et al. Cardiovascular prevention in clinical practice (ESC and German guidelines 2007). *Herz.* 2009;34(1):4-14.
67. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined – A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3):959-69.

Literaturverzeichnis

68. Apple FS, Collinson PO; IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. Clin Chem. 2012;58(1):54-61.
69. Collinson PO, Heung YM, Gaze D, et al. Influence of Population Selection on the 99th Percentile Reference Value for Cardiac Troponin Assays. Clin Chem. 2012;58(1):219-25.
70. 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):2252-7.
71. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for human use. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Guideline for good clinical practice E6(R1) Current Step 4 version dated 10 June 1996 including the Post Step 4 correction. (Accessed May 4, 2012 at http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1__Guideline.pdf).
72. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, last amendment by 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008. (Accessed May 4, 2012, at <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>).
73. 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):209-18.
74. Hammarsten O, Fu ML, Sigurjonsdottir R, et al. Troponin T percentiles from a random population sample, emergency room patients and patients with myocardial infarction. Clin Chem. 2012;58(3):628-37.

Literaturverzeichnis

75. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al., the Writing Group on Behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(16):1581-98.
76. Mandelberg JH, Kuhn RE, Kohn MA. Epidemiologic analysis of an urban, public emergency department's frequent users. *Acad Emerg Med.* 2000;7(6):637-46.
77. Normann J, Mueller M, Biener M, Vafaie M, Katus HA, 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.
78. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2007;115(13):e356-75.
79. NACB Writing Group, Wu AH, Jaffe AS, Apple FS, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines: Use of cardiac troponin and B-type natriuretic peptide or N-terminal proB-type natriuretic peptide for etiologies other than acute coronary syndromes and heart failure. *Clin Chem.* 2007;53(12):2086-96.
80. Eggers KM, Kempf T, Venge P, Wallentin L, Wollert KC, Lindahl B. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. *Am Heart J.* 2010;160(1):88-94.
81. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One.* 2009;4(11):e7947.

Literaturverzeichnis

82. De Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: Sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005;26(9):865-72.
83. Keller T, Post F, Tzikas S, et al. Improved outcome in acute coronary syndrome by establishing a chest pain unit. *Clin Res Cardiol*. 2010;99(3):149-55.
84. Furtado MV, Cardoso A, Patrício MC, et al. Influence of implementation of a chest pain unit on acute coronary syndrome outcomes. *J Emerg Med*. 2011;40(5):557-64.
85. Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem*. 2012;58(11):1574-81.
86. Abbott ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin Study Brochure 1.0, Version 2.0; Mai 2010.

8 Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHF	Acute Heart Failure (akute Herzinsuffizienz)
aHT	arterielle Hypertonie
AMI	Akuter Myokardinfarkt
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area Under Curve
BE	Blutentnahme
BIC	Biomarker In Cardiology
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BS	Brustschmerz
CA	Koronare Angiografie
CABG	Coronary Atery Bypass Graft (aortokoronarer Bypass)
CHF	Chronic Heart Failure (chronische Herzinsuffizienz)
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase Muscle Brain
CMIA	Chemilumineszenz Mikropartikel Immunoassay
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPU	Chest Pain Unit
CRP	C-Reaktives Protein
cTn	kardiales Troponin
DD	Differentialdiagnose
DETECT	Diabetes cardiovascular risk Evaluation Targets and Essential data for Commitment of Treatment
DM	Diabetes Mellitus
eCRF	elektronische Case-Report-Form
ED	Emergency Department (Notaufnahme)
EKG	Elektrokardiogramm
EP	Endpunkt
ER	Ermergency Room (Notaufnahme)
ESC	European Society of Cardiology

Abkürzungsverzeichnis

FMC	First Medical Contact (erster medizinischer Kontakt)
FU	Follow-Up
GCP	Good Clinical Practise
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Gr.	Gruppe
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
HDL	High-Density Lipoprotein
HF	Heart Failure (Herzinsuffizienz)
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
hs	hochsensitiv
IBM	International Business Machines corporation
ICH	International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use
IT	Informationstechnologie
IQR	Interquartile Range (Interquartilabstand)
J.	Jahr
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LAE	Lungenarterienembolie
LDL	Low-Density Lipoprotein
LSB	Linksschenkelblock
LV	Linksventrikulär
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	Major Adverse Cardiac Event
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
Med.	Median
Mon.	Monat
NA	Notaufnahme
NACB	National Academy of Clinical Biochemistry
NSTE-ACS	Nicht-ST-Elevations-Akutes Koronarsyndrom
NSTEMI	Nicht-ST-Elevations-Myokard-Infarkt
NT-pro-BNP	N-Terminal-prohormone-Brain Natriuretic Peptide
NW	Nachweis
OCC	Other Cardiac Condition (kardiale Erkrankung anderer Genese)

Abkürzungsverzeichnis

Pat.	Patient
PAVK	Periphere Arterielle Verschluss-Krankheit
PCI	Perkutane Koronare Intervention
RF	Risikofaktor
RLA	Relative Light Unit
ROC	Receiver Operating Characteristics
SBP	Systolic Blood Pressure (systolischer Blutdruck)
SPSS	Statistical Package for the Social Science
Std.	Stunde
STEMI	ST-Elevations-Myokard-Infarkt
TIA	Transitorisch Ischämische Attacke
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
UA	Unstable Angina (instabile Angina pectoris)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
V. a.	Verdacht auf
VHF	Vorhofflimmern
Z. n.	Zustand nach

SI-Maßeinheiten (= Système International d'unité) sowie gebräuchliche Nicht-SI-Einheiten sind nicht aufgeführt.

9 Anhang

9.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Benjamin Karow, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Hochsensitives Troponin in Diagnostik, Risikostratifizierung und Prognose bei Patienten mit akuten kardiovaskulären Erkrankungen in der Notaufnahme selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

9.2 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9.3 Danksagung

Ich bedanke mich zuerst ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Martin Möckel für die Überlassung des Themas, die stetige Unterstützung sowie die zahlreichen gewinnbringenden Anregungen bei der Erstellung der Arbeit.

Ganz besonders bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Jörn Ole Vollert für die intensive und sehr gute Betreuung bei der Bearbeitung des Themas.

Ausdrücklicher Dank geht an Frau Dr. med. Julia Searle und Frau Anna Christine Slagman für die kompetente Zusammenarbeit und freundliche Unterstützung bei der wissenschaftlichen Arbeit.

Auch bei den anderen Mitarbeitern des Studienteams der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie am Campus-Virchow-Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin bedanke ich mich für die wertvolle und gute Zusammenarbeit.

Für den konstruktiven Austausch und die gegenseitige Motivation möchte ich mich bei meinen Mitdoktoranden Frau Anne Brüning, Frau Andrea Pinkowski, Frau Janina Stiefel und Herrn Toni Lauterbach bedanken.

Großer Dank gebührt meinen Freunden und meiner Familie, die mich während der gesamten Zeit unterstützt haben.