

Aus der Klinik für Kardiologie

der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Multimarkeranalytik im Vergleich zur Standardlabordiagnostik bei Patienten mit der Differentialdiagnose akuter Brustschmerz/ akute Dyspnoe bei Diabetikern, eine randomisierte prospektive Untersuchung – Klinische Auswirkungen in der Akutsituation und im Langzeitverlauf

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Hannes Nietz

aus Leinefelde

Datum der Promotion: 18.09.2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	3
Abstrakt	4
Abstract	6
1. Einleitung	7
1. 1. Differentialdiagnose des akuten Brustschmerzes	7
1. 2. Epidemiologische Daten im Studienzeitraum	9
1. 3. Diagnostik des akuten Brustschmerzes	10
1. 4. Kardiale Biomarker	11
1.4.1. Goldstandard 2018: Hochsensitives kardiales Troponin	11
1.4.2. Kreatinkinase-MB und Myoglobin.....	14
1.4.3. Point-of-care-Diagnostik und Multimarkeranalytik	15
1.4.4. D-Dimere und B-Typ-natriuretisches Peptid.....	16
1. 5. Strategien zur Koronarangiographie bei Patienten mit NSTEMI/ACS	17
1. 6. Zielstellung dieser Arbeit	18
2. Material und Methoden	20
2. 1. Die ABADAL-Studie	20
2.1.1. Studienaufbau, primäre und sekundäre Endpunkte	20
2.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
2.1.3. Patientenbasisdaten	22
2.1.4. Bestimmung der Biomarker	23
2.1.5. Klinischer Verlauf	24
2.1.6. Follow-Up	26
2. 2. Dokumentation und statistische Auswertung	27
3. Ergebnisse	28
3. 1. Patientenbasisdaten	28
3.1.1. Demographische Parameter.....	28
3.1.2. TIMI-Risk-Score und kardiovaskuläres Risikoprofil	29
3.1.3. Medikamente zum Aufnahmezeitpunkt	33

3. 2.	Präklinische Befunde.....	35
3.2.1.	Akute Symptome und deren zeitliche Ausprägung	35
3.2.2.	EKG-Auffälligkeiten	37
3.2.3.	Vitalparameter bei Aufnahme	37
3. 3.	Primäre und sekundäre Endpunkte der ABADAL-Studie.....	39
3.3.1.	Primärer Endpunkt: Verweildauer der Patienten.....	39
3.3.2.	Verdachtsdiagnosen.....	41
3.3.3.	Hauptdiagnosen bei Entlassung.....	42
3.3.4.	Primärer Endpunkt: Übereinstimmung von Verdachts- und Entlassungsdiagnosen	43
3.3.5.	Sekundärer Endpunkt: Zeitdauer bis zur Durchführung der beweisenden Diagnostik ..	47
3.3.6.	Sekundärer Endpunkt: Major Adverse Cardiac Events im Follow-up	50
3. 4.	Ergebnisse der Biomarkeranalysen	51
3.4.1.	Zeitdauer bis zur Durchführung und Kenntnisnahme der Schnelltestpanel- und Labordiagnostik.....	51
3.4.2.	Ergebnisse der Schnelltestpanel- und Labordiagnostik.....	52
3. 5.	Weitere Ergebnisse der ABADAL-Studie.....	56
3.5.1.	Applizierte Notfallmedikation.....	56
3.5.2.	Durchgeführte Diagnostik	57
3.5.3.	Medikamente zum Entlassungszeitpunkt	58
3.5.4.	Schwerwiegende Komplikationen im stationären Verlauf	60
4.	Diskussion	61
4. 1.	Patientenbasisdaten und präklinische Befunde.....	61
4.1.1.	Demographische Parameter.....	61
4.1.2.	TIMI-Risk-Score und kardiovaskuläres Risikoprofil	62
4.1.3.	Medikamente zum Aufnahmezeitpunkt	63
4.1.4.	Akute Symptome und deren zeitliche Ausprägung	64
4.1.5.	Vitalparameter bei Aufnahme	64
4. 2.	Primäre und sekundäre Endpunkte der ABADAL-Studie.....	65
4.2.1.	Primärer Endpunkt: Verweildauer der Patienten.....	65
4.2.2.	Verdachts- und Entlassungsdiagnosen	66
4.2.3.	Primärer Endpunkt: Übereinstimmung von Verdachts- und Entlassungsdiagnosen	70
4.2.4.	Sekundärer Endpunkt: Zeitdauer bis zur Durchführung der beweisenden Diagnostik ..	71
4.2.5.	Sekundärer Endpunkt: Major Adverse Cardiac Events im Follow-up	73
4. 3.	Ergebnisse der Biomarkeranalyse	75
4.3.1.	Zeitdauer bis zur Durchführung und Kenntnisnahme der Schnelltestpanel- und Labordiagnostik.....	75

4.3.2. Ergebnisse der Schnelltestpanel- und Labordiagnostik.....	76
4. 4. Weitere Ergebnisse der ABADAL-Studie.....	80
4. 5. Limitationen und Schlussfolgerung der Studie	81
Literaturverzeichnis.....	84
Eidesstattliche Versicherung.....	94
Tabellarischer Lebenslauf	95
Danksagung.....	97

Abkürzungsverzeichnis

ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
ACS	<i>Acute Coronary Syndrome</i> oder <i>akutes Koronarsyndrom</i>
ACVB	<i>Aorto-Coronarer-Venen-Bypass</i>
AMI	<i>akuter Myokardinfarkt</i>
ASS	<i>Acetylsalicylsäure</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
BNP	<i>Brain Natriuretic Peptide</i> oder <i>natriuretisches Peptid Typ B</i>
CBF	<i>Campus Benjamin Franklin der Charité</i>
CK	<i>Kreatinkinase</i>
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonal Disease</i> oder <i>chronisch obstruktive Lungenerkrankung</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
cTn	<i>kardiales Troponin</i>
cTnI	<i>kardiales Troponin I</i>
cTnT	<i>kardiales Troponin T</i>
DRG	<i>diagnosis-related groups</i>
EDTA	<i>Ethylendiamintetraessigsäure</i>
EKG	<i>Elektrokardiogramm</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
hs-cTn	<i>hochsensitives kardiales Troponin</i>
IABP	<i>Intraaortale Ballonpumpe</i>
ICD	<i>International Classification of Diseases</i> o. <i>Internationale Klassifikation der Krankheiten</i>
ID	<i>Identifikationsnummer</i>
KHK	<i>koronare Herzerkrankung</i>
MACE	<i>Major Adverse Cardiac Events</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
NPV	<i>Negative Predictive Value</i> oder <i>negativ-prädiktiver Vorhersagewert</i>
NSTE-ACS	<i>Non ST Elevation-ACS</i> oder <i>akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung</i>
NSTEMI	<i>Non ST Elevation Myocardial Infarction</i> oder <i>Nicht-ST-Hebungsinfarkt</i>
NT-proBNP	<i>N-terminales pro brain natriuretic peptide</i>
PCI	<i>Percutane Coronary Intervention</i> oder <i>perkutane Koronarintervention</i>
POC	<i>Point-of-care</i>
PPV	<i>Positive Predictive Value</i> oder <i>positiv-prädiktiver Vorhersagewert</i>
SAE	<i>serious adverse event</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
STEMI	<i>ST Elevation Myocardial Infarction</i> oder <i>ST-Hebungsinfarkt</i>
TEE	<i>Transesophageal Echocardiography</i> oder <i>transösophageale Echokardiographie</i>
TnC	<i>Troponin C</i>
TnI	<i>Troponin I</i>
TnT	<i>Troponin T</i>
USA	<i>United States of America</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i> oder <i>Weltgesundheitsorganisation</i>
WHR	<i>Waist-to-hip-ratio</i>
Z. n.	<i>Zustand nach</i>

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Zeitliche Ausprägung des Beginns der Symptomatik vor Eintreffen in der Rettungsstelle bei Gesamtpatientenzahl und in beiden Studienarmen	36
Abb. 2: Zeitliche Ausprägung des Maximums der Symptomatik vor Eintreffen in der Rettungsstelle bei Gesamtpatientenzahl und in beiden Studienarmen	36
Abb. 3: Häufigkeiten des Einsatzes der wichtigsten Notfallmedikamente für ein ACS.....	56

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Wichtigste Differentialdiagnosen des Symptoms „akuter Brustschmerz“	8
Tab. 2: Einschlusskriterien der ABADAL-Studie (modifizierter TIMI-Risk-Score).....	22
Tab. 3: Prävalenz der einzelnen TIMI-Punkte gesamt und nach Studienarmen	30
Tab. 4: Prävalenz der KHK-Risikofaktoren gesamt und nach Studienarmen	31
Tab. 5: Prävalenz kardiovaskulärer Vorerkrankungen gesamt und nach Studienarmen	32
Tab. 6: Prävalenz wichtiger Medikamentenklassen zum Aufnahmezeitpunkt gesamt und nach Studienarmen	34
Tab. 7: Systolischer und diastolischer Blutdruck in mmHg nach Studienarmen	38
Tab. 8: Herzfrequenz pro Minute nach Studienarmen	38
Tab. 9: Sauerstoffsättigung in % nach Studienarmen	39
Tab. 10: Klinikverweildauer aller Patienten der ABADAL-Studie in Tagen nach Studienarmen.....	40
Tab. 11: Verweildauer der stationär aufgenommenen Patienten in Tagen nach Studienarmen.....	40
Tab. 12: Ambulante Verweildauer in der Rettungsstelle in min nach Studienarmen	41
Tab. 13: Übereinstimmung von Verdachts- und Hauptdiagnose gesamt und nach Studienarmen	44
Tab. 14: Übereinstimmung von Verdachts- und Hauptdiagnose nach ICD-10 gesamt und nach Studienarmen	44
Tab. 15: Übereinstimmung von Verdachts- und Hauptdiagnose nach modifiziertem ICD-10 gesamt und nach Studienarmen.....	45
Tab. 16: Vierfeldertafel für das Auftreten eines akuten Myokardinfarktes in der Gesamtpopulation sowie in den beiden Studienarmen.....	46
Tab. 17: Zeit bis zur Durchführung der beweisenden Diagnostik in Stunden bei Patienten mit nachgewiesenem Myokardinfarkt nach Studienarmen	48
Tab. 18: Zeit bis zur Durchführung der beweisenden Diagnostik in Stunden ab Zeitpunkt der Kenntnisnahme des 1. positiven Troponin-Nachweises bei Patienten mit Myokardinfarkt nach Studienarmen	49
Tab. 19: Zeit bis zur Durchführung der beweisenden Diagnostik in Stunden ab Zeitpunkt der Kenntnisnahme des 1. positiven Troponin-Nachweises bei Patienten mit Myokardinfarkt nach Studienarmen, Berechnung ohne Confounder	49
Tab. 20: Zeitdauer zwischen Ankunft in der Rettungsstelle und 1. Blutabnahme in min nach Studienarmen	51
Tab. 21: Häufigkeit der Messungen kardialer Biomarker in den beiden Studienarmen	53
Tab. 22: Prävalenz wichtiger Medikamentenklassen zum Entlassungszeitpunkt gesamt und nach Studienarmen	59

Abstrakt

Akuter Brustschmerz ist eines der häufigsten Symptome in internistischen Notaufnahmen und erfordert eine unverzügliche und zielgerichtete Diagnostik. Diese beruht im Wesentlichen auf 3 Bausteinen, Klinik, EKG und Laborwerte der betroffenen Patienten. Die Entwicklung der Biomarker-Diagnostik steht beispielhaft für den medizinischen Fortschritt innerhalb des letzten Jahrzehnts. Anerkannter Standard im Jahr 2018 ist die Bestimmung des hochsensitiven kardialen Troponins zum raschen Nachweis oder Ausschluss einer Myokardischämie. 10 Jahre zuvor bestand die Standardlabordiagnostik demgegenüber aus der wiederholten Messung von Troponin und anderen kardialen Markern im Abstand von maximal 6 bis 8 Stunden.

Die ABADAL-Studie erfolgte von 2007 bis 2009 als randomisierte prospektive Untersuchung an der Charité, Campus Benjamin Franklin. Ein Schnelltestpanel, bestehend aus 5 Biomarkern (Troponin-I, CK-MB, Myoglobin, D-Dimere und BNP) im A-Arm, wurde der Standardlabordiagnostik im B-Arm gegenübergestellt. Die Messungen erfolgten in der Schnelltestgruppe zum Zeitpunkt bei Aufnahme sowie nach 1, 2, 3 und 4 Stunden. In der Zentrallaborgruppe wurden die Herzenzyme Troponin-T, CK und CK-MB zu Beginn sowie nach 4 und 8 Stunden untersucht. Primäre Endpunkte der Studie waren die Länge der stationären Verweildauer in Tagen sowie die Übereinstimmung von Verdachts- und Entlassungsdiagnose. Sekundäre Endpunkte bildeten die Zeit bis zur Durchführung der beweisenden Diagnostik und das Auftreten von MACE im Follow-up.

Die Ergebnisse der Studie ergaben eine stationäre Verweildauer von median 5 Tagen in beiden Armen. Bezüglich der Diagnosegenauigkeit zeigte sich eine Tendenz für bessere Ergebnisse in der Zentrallaborgruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Auswertung der Zeitdauer bis zur beweisenden Diagnostik ergab keinen Hinweis auf eine Überlegenheit des Schnelltestes, erfordert jedoch eine differenzierte Betrachtung. Hinsichtlich der Rate an MACE waren sich beide Studiengruppen sehr ähnlich. Weitere aufschlussreiche Ergebnisse bildeten die Verkürzung der ambulanten Verweildauer in der Notaufnahme im A-Arm sowie die signifikant schnellere Verfügbarkeit der Laborergebnisse in dieser Studiengruppe. Demgegenüber stand eine höhere Sensitivität des Troponin-Wertes bei Infarktpatienten des B-Armes.

Die ABADAL-Studie beleuchtet in ihrer Gesamtheit den komplexen klinischen Verlauf von Patienten mit akutem Brustschmerz. Die Patientencharakteristika des Patientenkollektivs waren in beiden Studienarmen ausgeglichen. Positive Effekte einer Multimarkeranalytik für die Diagnostik und Therapie konnten durch diese Untersuchung jedoch nur angedeutet werden. Die Vorteile einer schnell verfügbaren Labordiagnostik sollten nun mit den aktuellen Testmethoden zur Bestimmung des hochsensitiven kardialen Troponins verbunden werden, um eine noch effizientere Diagnosestellung zu ermöglichen.

Abstract

Acute chest pain is one of the most common symptoms in emergency hospital unit consultation and requires immediate and targeted diagnostics. This is essentially based on 3 columns, patients clinical presentation, ECG and laboratory values. The development of biomarker diagnostics exemplifies medical advances in the last decade. Standard in 2018 is the determination of high-sensitivity cardiac troponin for the rapid detection or exclusion of myocardial ischemia. 10 years ago standard laboratory diagnostics consisted the repeated measurement of troponin and other cardiac markers within the range of 6 to 8 hours.

The ABADAL- study took place from 2007 to 2009 as a randomized prospective study at the Charité, Campus Benjamin Franklin. A panel consisting of five biomarkers (troponin-I, CK-MB, myoglobin, D-dimers and BNP) in the A-arm was compared to standard laboratory diagnostics in the B-arm. The measurements were made in the panel group at the time of admission and following after 1, 2, 3 and 4 hours. In the central laboratory group, the biomarkers troponin-T, CK and CK-MB were examined at the beginning and after four and eight hours. The primary endpoints of this study were length of stay and compliance between suspected and discharged diagnosis. Secondary endpoints were the time until the verified diagnostic procedure and the onset of MACE at follow-up.

The results of the study showed in both arms a median length of stay of 5 days. Regarding to the diagnostic accuracy, a tendency of better results without statistical significance was seen in the central laboratory group. The evaluation of the time until the verifying diagnostic procedure did not show an advantage of the panel, but requires a distinguished consideration. Concerning to the rate of MACE, both study groups were very similar. Furthermore the reduction of the mean time during which patients stayed in the emergency department as well as the significantly faster availability of laboratory results in the A-arm was revealing. In contrast a higher sensitivity of the troponin value was shown in infarct patients of the B-arm.

The ABADAL- study analyzed the difficult diagnostic and treatment strategy of patients with acute chest pain. The patient characteristics of the study population was well balanced across both arms. However, some positive effects of a multimarker-panel analysis for the diagnosis and therapy were shown by this investigation. The benefits of rapidly available laboratory diagnostics should now be combined with current high-sensitivity cardiac troponin testing methods for more efficient diagnosis.

1. Einleitung

1. 1. Differentialdiagnose des akuten Brustschmerzes

Akuter Brustschmerz gehört zu den häufigsten Symptomen von Patienten einer internistischen Notaufnahme. 11,5 % der Patienten einer im Jahr 2013 veröffentlichten Studie der Charité (n = 34.333) gaben diese Hauptbeschwerde bei Ankunft in der Rettungsstelle an, weitere 7,4 % der Patienten klagten über akute Dyspnoe (Mockel et al., 2013). Da der akute Brustschmerz von den meisten Menschen zuallererst mit dem Herzen in Verbindung gebracht und dies fast immer als bedrohlich empfunden wird, ist die Schwelle für eine Arztkonsultation im Allgemeinen niedriger als bei anderen Beschwerden (Hahn, 2010; Kähler, 2009).

Tatsächlich gibt es eine Vielzahl kardialer Diagnosen, die sich hinter dem akuten Brustschmerz verbergen können. Diese reichen von koronaren Durchblutungsstörungen unterschiedlichen Ausmaßes bis hin zu einem schweren akuten Myokardinfarkt (AMI) mit nachfolgenden Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen, Perikardtamponade oder plötzlichem Herztod. Darüber hinaus können auch andere kardiale Erkrankungen mit Brustschmerzen assoziiert sein. Es ist jedoch auch möglich, dass Thoraxschmerzen gastrointestinal, orthopädisch, pulmonal, vaskulär-extrakardial oder gar psychisch bedingt sein können (siehe Tab. 1 (Hahn, 2010; Kähler, 2009; Roffi et al., 2016)).

Die Erkrankungen ST-Hebungsinfarkt (STEMI), Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und instabile Angina pectoris werden unter dem Begriff „akutes Koronarsyndrom“ (ACS) subsummiert. Folgende Prävalenz kann bei Patienten mit akutem Brustschmerz in der Notaufnahme erwartet werden: 5-10 % STEMI, 15-20 % NSTEMI, 10 % instabile Angina pectoris, 15 % andere Herzerkrankungen, 50 % nicht-kardiale Erkrankungen (Roffi et al., 2016).

Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann es in Folge einer kardialen autonomen Neuropathie zu einer verzögerten Wahrnehmung bis hin zum Ausbleiben der Brustschmerzen bei einer akuten Myokardischämie kommen (Ambepityia et al., 1990). Führendes Symptom ist dann häufig Dyspnoe, welche jedoch ihrerseits im Rahmen vieler weiterer Erkrankungen auftreten kann, beispielsweise als typisches Symptom der Herzinsuffizienz (Ponikowski et al., 2016). Im weiteren Kontext dieser Arbeit sollen die Begriffe „akuter Brustschmerz“ und „akute Dyspnoe bei Diabetikern“ synonym verwendet werden.

Tab. 1: Wichtigste Differentialdiagnosen des Symptoms „akuter Brustschmerz“

Kardial	<p>Angina pectoris (stabil, instabil oder Sonderformen) Akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) Akuter Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) Myokarditis, Perimyokarditis oder Perikarditis Aortenklappenstenose Mitralklappenprolapsyndrom Kardiomyopathien Tako-Tsubo-Kardiomyopathie Tachykarde Herzrhythmusstörungen Akute Herzinsuffizienz</p>
Pulmonal	<p>Pneumothorax Pneumonie/ Bronchitis Pleuritis</p>
Vaskulär- extrakardial	<p>Aortendissektion Symptomatisches Aortenaneurysma Lungenembolie Hypertensiver Notfall Schlaganfall</p>
Orthopädisch	<p>Rippenfraktur Pathologien der Hals- und Brustwirbelsäule Interkostalneuralgie Tietze-Syndrom (Costochondritis) Muskuloskelettale Erkrankungen</p>
Gastrointestinal	<p>Ösophagitis und/ oder Reflux Ösophagospasmus Ösophagusruptur (Boerhaave-Syndrom) Gastritis/ Magengeschwür Roemheld-Syndrom Akute Pankreatitis Cholezystolithiasis Akute Cholezystitis</p>
Weitere	<p>Tumoren Mediastinitis Herpes zoster Funktionelle Beschwerden</p>

1. 2. Epidemiologische Daten im Studienzeitraum

Im Jahr 2009, dem letzten Jahr der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Studie, betrug die Lebenszeitprävalenz einer koronaren Herzerkrankung (KHK) in Deutschland 7,8 %. Männer waren mit 9,2 % häufiger betroffen als Frauen mit 6,5 %. Die Häufigkeit der KHK stieg dabei mit zunehmendem Alter stark an und erreichte in der Altersgruppe der über 65-Jährigen Werte von 19,1 % bei Frauen und 28,3 % bei Männern (Robert-Koch-Institut, 2011). Die deutschen Daten unterschieden sich dabei nur wenig von denen einer US-amerikanischen Befragungsanalyse aus dem Jahr 2006, welche für Männer und Frauen eine Lebenszeitprävalenz von 9,1 % bzw. 7,0 % feststellte (Lloyd-Jones et al., 2010).

Umfangreiche Informationen über die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen liefert das „Kora“-Projekt des Helmholtz Zentrums München, eine Fortführung der 1984 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) initiierten „MONICA“-Studie. Stellvertretend für ganz Deutschland wurden seitdem in der Studienregion Augsburg unter anderem Anzahl und Verläufe von Herzinfarkten registriert. Im Vergleich der Jahre 1985/87 mit 2007/2009 war ein deutlicher Rückgang der Letalität des AMI insbesondere bei Frauen zu beobachten, jedoch endeten noch immer etwa 40 % aller Fälle innerhalb der ersten 24 Stunden tödlich. $\frac{2}{3}$ dieser Patienten verstarben noch vor Erreichen eines Krankenhauses (GBE-Bund, 2013).

Welchen Stellenwert akute und chronisch ischämische Herzkrankheiten in Deutschland einnehmen, zeigt ein Blick auf die Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes. Mit insgesamt 56.226 Todesfällen bildete der AMI im Jahr 2009 die zweithäufigste spezifische Todesursache, nur übertroffen von der chronisch ischämischen Herzkrankheit mit 73.899 Sterbefällen. Während bei letzterer ein größerer Anteil der Verstorbenen weiblichen Geschlechts war, erlagen mit etwa 55 % mehr Männer als Frauen einem AMI. In der Altersgruppe der 40- bis 60-Jährigen war der Geschlechtsunterschied am deutlichsten ausgeprägt, das Verhältnis von Männern zu Frauen betrug hier 5:1 (Statistisches Bundesamt, 2010).

Unter Berücksichtigung des demografischen Wandels könnten sich Berechnungen zufolge die Gesamtzahl der inzidentellen Herzinfarktfälle der 25- bis >90-jährigen Bevölkerung in Deutschland bis 2050 von rund 280.000 im Jahr 1998 auf über 473.000 Erkrankungsfälle pro Jahr erhöhen, sich also mehr als verdoppeln. Der prozentuale Anteil der weiblichen Betroffenen würde dabei leicht zunehmen von 43,9 auf 45,5. Insgesamt entspräche dies einer Steigerung der neuen jährlichen Herzinfarktereignisse von 64,4 % bzw. 75,3 % bei Männern und Frauen. Ursache dieser Steigerungen trotz voraussichtlichem Bevölkerungsrückgang ist die Zunahme der besonders gefährdeten Altersgruppe der 75- bis >90-Jährigen (Wiesner, Grimm, & Bittner, 2002).

1. 3. Diagnostik des akuten Brustschmerzes

Die Diagnostik des akuten Brustschmerzes fußt im Wesentlichen auf 3 Säulen, dem klinischen Erscheinungsbild des Patienten (entsprechend der Anamnese und der körperlichen Untersuchung), dem initial geschriebenen 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) sowie den Laborparametern. Besonders bei den kardialen Biomarkern kam es in den vergangenen Jahren zu einer enormen Weiterentwicklung. Dies spiegelt sich auch in den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zum „Akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS)“ von 2015 wider.

Leitsymptom beim Verdacht auf ein ACS ist der Thoraxschmerz. Dieser ist charakterisiert durch ein retrosternales Druck- oder Schweregefühl, welches in den linken Arm, den Hals oder den Kiefer ausstrahlen kann. In seltenen Fällen ist auch eine Ausstrahlung in den rechten Arm bzw. in beide Arme möglich. Diese „Angina“ des Brustkorbes kann intermittierend mit Attacken von mehreren Minuten oder persistierend auftreten. Darüber hinaus können zusätzlich oder isoliert vegetative Symptome wie vermehrtes Schwitzen, Übelkeit oder Erbrechen vorliegen (Roffi et al., 2016). Bei Diabetikern, oder auch Patienten mit Demenz oder chronischer Nierenerkrankung können auch atypische Symptome wie isolierte Dyspnoe, Kopf- oder Bauchschmerzen zur Diagnose eines ACS führen (Canto et al., 2002). Eine gründliche Eigen- bzw. Fremdanamnese unter besonderer Berücksichtigung der kardiovaskulären Risikofaktoren (bekannte KHK oder andere arteriosklerotische Manifestationen, arterielle Hypertonie, Rauchen, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, positive Familienanamnese) ist obligat.

Die körperliche Untersuchung liefert bei den meisten Patienten mit akuten Brustschmerzen keinen eindeutig diagnosesichernden Befund. Lediglich bei einem auf Druck reproduzierbaren Brustschmerz besteht ein hoher negativ prädiktiver Wert (NPV) für das Vorliegen eines AMI (Grani et al., 2015). Bei allen anderen Patienten sollte besonders auf Zeichen einer Herzinsuffizienz oder einer hämodynamischen Instabilität geachtet werden (Roffi et al., 2016).

Präsentiert sich ein Patient mit Verdacht auf ACS in der Rettungsstelle, sollte innerhalb der ersten 10 Minuten ein 12-Kanal-EKG geschrieben und von einem erfahrenen Arzt ausgewertet werden. Mitunter geschieht dies bereits vor Ankunft in der Klinik durch den Rettungsdienst bzw. Notarzt (Diercks et al., 2006). Anzeichen eines NSTEMI können eine ST-Strecken-Senkung, transiente ST-Hebungen und T-Wellen-Veränderungen sein (Savonitto et al., 1999). Eine persistierende ST-Hebung führt bei Patienten mit entsprechender Klinik zur Diagnose eines STEMI (Steg et al., 2012).

Die Labordiagnostik komplettiert die Diagnostik als 3. Säule und gilt bei allen Patienten mit akutem Brustschmerz als unabdingbar. Mit der Entwicklung des hochsensitiven kardialen Troponins (hs-cTn), welches vorrangig bestimmt werden sollte, steht ein Biomarker mit hoher Sensibilität und diagnostischer Genauigkeit zum Nachweis oder Ausschluss einer Myokardischämie zur Verfügung (Roffi et al., 2016). Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Aortendissektion oder einer akuten Lungenembolie wird außerdem die Bestimmung der D-Dimere empfohlen (Erbel et al., 2014; Konstantinides et al., 2014).

1. 4. Kardiale Biomarker

1.4.1. Goldstandard 2018: Hochsensitives kardiales Troponin

Troponin ist ein regulatorischer Proteinkomplex an den dünnen Aktin-Filamenten der Sarkomere. Diese sind die kontraktilen Bausteine der Myofibrillen, welche in ihrer Gesamtheit eine Muskelfaser bilden. Troponin besteht aus 3 Untereinheiten. Man unterscheidet Troponin C (TnC), welches Calcium bindet und damit eine Muskelkontraktion initiiert, Troponin T (TnT), das verantwortlich ist für die Bindung an Tropomyosin, einem weiteren Regulatorprotein des Sarkomers, sowie Troponin I (TnI), welches kalziumabhängig an Aktin bindet. Bei niedriger Kalzium-Konzentration fungieren TnT und TnI gemeinsam mit Tropomyosin als Inhibitoren des sogenannten Querbrückenzyklus (Linke & Pfister, 2005).

Insgesamt werden 3 Formen des Troponins im menschlichen Körper unterschieden, skelettales Troponin der weißen bzw. roten quergestreiften Muskulatur sowie das kardiale Troponin (cTn). Kardiales Troponin T (cTnT) und I (cTnI) werden ausschließlich im Herzmuskel exprimiert und besitzen daher eine hohe Spezifität für Herzmuskelschädigungen. Diese Tatsache wird bei der Verwendung der Proteine als Biomarker genutzt (Mueller, 2014). Mehrere Studien ergaben Hinweise darauf, dass cTnT im Unterschied zu cTnI zum Beispiel im Rahmen neuromuskulärer Erkrankungen oder Myopathien auch von erkranktem Skelettmuskelgewebe freigesetzt werden kann (Jaffe et al., 2011; Rittoo, Jones, Lecky, & Neithercut, 2014; Wens et al., 2016).

Problematisch ist generell, dass der Anstieg des cTn im peripheren Blut erst nach Schädigung und Freisetzung einer gewissen Menge an Kardiomyozyten messbar ist, was gegenüber der klinischen Präsentation eines Notfallpatienten um Stunden verzögert sein kann. Die niedrige Sensitivität konventioneller cTn-Tests zum Zeitpunkt der Aufnahme erfordert deshalb eine Wiederholung der Messung nach 6 bis 12 Stunden zum sicheren Ausschluss eines AMI (Hamm, 2009; Puelacher, Hillinger, Wagener, & Mueller, 2015). Kardiale Troponine sind herzspezifisch, jedoch nicht infarktspezifisch. So können bei anderen Erkrankungen, welche mit kardialen Schädigungen einhergehen, erhöhte cTn-Werte im peripheren Blut gemessen werden. Beispielsweise seien hier eine dekompensierte Herzinsuffizienz, aber auch die Lungenarterienembolie oder eine akute Aortendissektion genannt (Kontos, Diercks, & Kirk, 2010).

Mit der Entwicklung neuer Analysemethoden, sogenannter „hochsensitiver“ cTn- Tests, ist es gelungen, die Sensitivität des cTn deutlich zu erhöhen. So kann etwa bei 50-90 % aller gesunden Patienten zirkulierendes cTn quantifiziert werden (Thygesen et al., 2010). Dadurch ist es möglich, die 99. Perzentile der Bestimmung in einem „normalen“ Kollektiv als Grenzwert zu formulieren. Dies wurde bereits im Jahr 2000 in der 1. universellen Definition des AMI empfohlen (ThygesenAlpert, et al., 2012; Wagner et al., 2000). Die aktuelle 4. universelle Definition des AMI aus dem Jahr 2018 beschreibt diesen als Kombination einer „akuten Myokardschädigung mit klinischem Nachweis einer akuten Myokardischämie und Nachweis eines Anstiegs und/ oder Abfalls von cTn-Werten, mit mindestens 1 Wert oberhalb des 99. Perzentils“, sowie mindestens 1 von 5 weiteren Kriterien, welche im Einzelnen in dem Expertenkonsens nachzulesen sind (Thygesen et al., 2019).

Die Einführung des hs-cTn-Tests führte im Vergleich zu cTn-Standardtests zu einer um ca. 4 % erhöhten absoluten und ca. 20 % erhöhten relativen Zunahme der Diagnose eines AMI und einer entsprechenden Abnahme der Diagnose instabiler Angina pectoris (Reichlin, Twerenbold, et al., 2012). Auf Grund der höheren Sensitivität und diagnostischen Genauigkeit der hs-cTn-Tests ist es möglich, das Zeitintervall bis zur 2. Messung zu verkürzen. Das führt zu einer deutlichen Reduktion der Zeitdauer bis zur Diagnosestellung, der Verkürzung der Verweildauer der Patienten in der Notaufnahme sowie einer erheblichen Kostenreduktion (Mueller, 2014).

Empfohlen wird die Verwendung eines 0 h/ 3 h-Algorithmus. Alternativ kann die Testwiederholung auch bereits nach 1 Stunde erfolgen. Voraussetzung dafür ist jedoch die Verfügbarkeit eines hs-cTn-Tests mit validiertem Algorithmus, da die Cut-off-Levels der 0 h/ 1 h-Algorithmen testspezifisch sind (Roffi et al., 2016). So bieten derzeit verschiedene Firmen sowohl Tests auf hs-cTnT als auch hs-cTnI an.

Die Verwendung der 0 h/ 1 h- hs-cTn-Tests beruht auf 2 Strategien. Zum Einen dem absoluten cTn-Wert, welcher als konstante Variable mit höherer Ausprägung eine höhere Wahrscheinlichkeit auf einen AMI detektiert, zum Anderen der Differenz der beiden Werte, welche als Surrogatparameter für die weitere Entwicklung in den nächsten Stunden genutzt werden kann. Somit wird der Ausschluss eines AMI („rule-out“) mit hoher Sensitivität und hohem NPV (98 %) möglich. Der positiv-prädiktive Vorhersagewert (PPV) für AMI beträgt bei Patienten, welche die Kriterien eines „rule-in“ erfüllen 75-80 % (Reichlin, Schindler, et al., 2012). Patienten, die weder der einen noch der anderen Gruppe zugeordnet werden können, müssen gegebenenfalls weiteren Untersuchungen unterzogen werden, wenn sich keine alternative Erklärung für die Erhöhung des cTn findet. Möglicherweise profitieren diese Patienten von einer erneuten cTn-Messung nach 3 Stunden (Roffi et al., 2016).

Twerenbold et al. belegten 2015, dass die hs-cTn-Tests auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine hohe diagnostische Sicherheit bieten. Sie sprechen sich aber für die Verwendung von testspezifischen Grenzwerten für niereninsuffiziente Patienten aus, welche entsprechend über den normalen Cut-offs liegen (Twerenbold et al., 2015). Eine offizielle Empfehlung dazu existiert bis dato jedoch nicht (Thygesen et al., 2019).

1.4.2. Kreatinkinase-MB und Myoglobin

Kreatinkinase (CK), deren Isoenzym CK-MB sowie Myoglobin sind als weitere Biomarker einer myokardialen Schädigung dem cTn in Sensitivität und Spezifität unterlegen. Deshalb ist ihre Verwendung insbesondere mit der Entwicklung hs-cTn-Tests in den letzten Jahren kaum noch von klinischer Bedeutung (Thygesen, Mair, et al., 2012). Da sie Bestandteil der dieser Arbeit zu Grunde liegenden ABADAL-Studie sind, soll im Folgenden kurz auf diese Parameter eingegangen werden.

CK-MB besitzt einen ähnlichen Konzentrationsverlauf im peripheren Blut wie cTn. Letzteres wird 3 bis 12 Stunden nach myokardialer Schädigung messbar und erreicht seinen Höhepunkt der Plasma-Konzentration nach 18 bis 24 Stunden. Während cTn jedoch bis zu 10 Tage nach dem Beginn eines AMI im Blutplasma nachweisbar ist, verbleibt die CK-MB lediglich 36 bis 48 Stunden nach Infarktbeginn im peripheren Blut (Athamneh, Basnawi, & Siler-Fisher, 2013). Aus diesem Grund kann die CK-MB zum Nachweis eines frühen Re-Infarktes herangezogen werden (Roffi et al., 2016). Der Re-Infarkt ist definiert als erneuter AMI innerhalb von 28 Tagen nach dem Erstereignis (Thygesen-Alpert, et al., 2012). Viele Autoren sprechen sich für eine gänzliche Ablehnung der CK-MB-Bestimmung bei Verdacht auf ACS aus, um unnötige Kosten und eine diagnostische Ungenauigkeit zu vermeiden (Athamneh et al., 2013). Aus diesen Gründen haben Mediziner der „Mayo Clinic“ in Rochester, Minnesota (USA) bereits 2008 ein „Requiem“ der vormals so bedeutenden CK-MB veröffentlicht, in welchem sie das Ende dieses Biomarkers zu Gunsten der Verwendung von cTn skizzieren (Saenger & Jaffe, 2008). Klinische Studien haben in den 1970er und 80er Jahren eine gute Korrelation zwischen Infarktgröße und erhöhten CK- bzw. CK-MB-Konzentrationen nachgewiesen (Jansen et al., 1985; Roberts, Henry, & Sobel, 1975). Apple et. al. zeigten 1998, dass cTnI in einem ähnlichen Maße wie CK-MB zur Bestimmung der linksventrikulären Funktion nach AMI herangezogen werden kann und somit ebenso gut eine Abschätzung der Infarktgröße erlaubt (Apple et al., 1998).

Myoglobin, ein Häm-haltiges Protein der Herz- und Skelettmuskelzellen, wird auf Grund seines relativ geringen Molekulargewichts von ca. 18.000 Dalton schnell aus geschädigtem Muskelgewebe freigesetzt und besitzt eine Plasmahalbwertszeit von ca. 10 Minuten, da es ebenso schnell durch glomeruläre Filtration renal eliminiert wird (Kagen, 1973; Klocke, Copley, Krawczyk, & Reichlin, 1982). Myoglobin steigt innerhalb von 1 bis 4 Stunden nach einem AMI im peripheren Blut an und kann somit als Biomarker zur frühen Detektion genutzt werden (Harrison & Amundson, 2005). Dieser hohen Sensitivität steht eine niedrige Spezifität des Wertes gegenüber, da Myoglobin sowohl im Rahmen von Erkrankungen oder Verletzungen der Skelettmuskulatur als auch bei Störungen der Nierenfunktion erhöhte Serumkonzentrationen aufweist (Zimmerman et al., 1999). Eggers et al. konnten 2004 nachweisen, dass Myoglobin, ebenso wie CK-MB, keinen zusätzlichen diagnostischen Nutzen gegenüber cTn zum Ausschluss eines AMI besitzt (Eggers, Oldgren, Nordenskjold, & Lindahl, 2004).

1.4.3. Point-of-care-Diagnostik und Multimarkeranalytik

Mit der Verwendung von Point-of-care- (POC-) Testkits ist es möglich, die Zeit zwischen Blutentnahme und Verfügbarkeit des Testergebnisses von 1 Stunde auf ca. 15 Minuten zu reduzieren (Puelacher et al., 2015). Die Mehrzahl der aktuell verwendeten POC-Testkits für cTn können jedoch nicht als sensitive oder gar hoch-sensitive Assays bezeichnet werden (Apple, 2009). Deshalb sind sie hinsichtlich Sensitivität, diagnostischer Genauigkeit und NPV den Großgeräten der Zentrallabore unterlegen. Ein weiterer Nachteil ist, dass POC-Testkits weniger gründlich evaluiert sind als die automatisierten Laborverfahren (Roffi et al., 2016). Da die in Kapitel 1.4.1. dargestellten Algorithmen in der POC-Diagnostik nicht umgesetzt werden können, vergeht in den meisten Fällen mehr Zeit bis zum rule-in oder rule-out als mit der Standardlabordiagnostik (Puelacher et al., 2015). Eine eindeutige Empfehlung über den Standort der Diagnostik wird in den aktuellen ESC-Leitlinien nicht ausgesprochen (Roffi et al., 2016). Im bereits genannten Expertenkonsens von 2018 wird darauf hingewiesen, dass die aktuellen Leitlinien für alle Testverfahren gelten, also sowohl hs-cTn als auch konventionelles cTn sowie POC-Tests für cTn. Es sollten jedoch stets die entsprechenden Grenzwerte beachtet werden und ganze Zahlen in der Einheit Nanogramm pro Liter als Messergebnisse verwendet werden, um Missverständnisse durch Lesefehler zu vermeiden. Zudem ist eine direkte Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Testverfahren nicht gegeben (Thygesen et al., 2019).

In wie fern ein Panel mit mehreren Biomarkern im Rahmen einer POC-Testung der Standardlabordiagnostik überlegen ist, war in der Vergangenheit Bestandteil vieler klinischer Studien und Publikationen. Bereits 2001 zeigten Newby et al. in ihrer „CHECKMATE“-Studie, dass mit Hilfe einer schnellen Multimarkeranalytik (CK-MB, Myoglobin, TnI) die frühere Detektion von Patienten mit AMI, sowie die verbesserte Risiko-Stratifizierung einer 30-Tages-Mortalität im Vergleich zur Standardlabordiagnostik möglich sind (Newby et al., 2001). In der randomisierten kontrollierten „RATPAC“-Studie belegten 2011 Goodacre et al., dass mit Hilfe eines POC-Panels, bestehend aus CK-MB, Myoglobin und TnI - gemessen zum Zeitpunkt Null sowie nach 90 Minuten - gegenüber der Standardlabordiagnostik mehrerer britischer Krankenhäuser, der Anteil von erfolgreich aus der Notfallaufnahme entlassenen Patienten erhöht und die mediane Aufenthaltsdauer der Patienten reduziert werden konnten (Goodacre et al., 2011).

1.4.4. D-Dimere und B-Typ-natriuretisches Peptid

Neben dem AMI gibt es auch bei der Lungenarterienembolie sowie bei der akuten Aortendissektion Biomarker mit labordiagnostischer Bedeutung.

In Kapitel 1.4.1 wurde bereits dargestellt, dass auch cTn im Rahmen dieser Erkrankungen erhöht sein kann. D-Dimere, als Fibrin-Spaltprodukte Bestandteile eines aktivierten Gerinnungsprozesses, sind ein nützlicher Parameter, um bei niedrigen Werten neben einer Lungenarterienembolie auch eine akute Aortendissektion innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn der Symptome auszuschließen (Suzuki et al., 2009). Dabei sollte die Interpretation der D-Dimer-Werte bei über 50-jährigen Patienten altersadaptiert erfolgen (Schouten et al., 2013).

Das B-Typ-natriuretische Peptid (BNP) wird vom Ventrikelmyokard als Reaktion auf erhöhte Wandspannung in Folge von Volumen- und Druckbelastung ausgeschüttet (A. S. Maisel et al., 2002). Zusammen mit dem Abspaltungsprodukt seines Prähormons (NT-proBNP) ist es der wichtigste Biomarker für Herzinsuffizienz (Puelacher et al., 2015). Die natriuretischen Peptide können auch zur Risikostratifizierung bei Lungenarterienembolie verwendet werden (Yetgin et al., 2014). Dies liegt in der Tatsache begründet, dass BNP bzw. NT-proBNP, ähnlich dem cTn, zwar organspezifisch, jedoch nicht krankheitsspezifisch sind und unabhängig von der Ursache einer Herzinsuffizienz erhöht sein können. Wichtig zu bemerken ist, dass adipöse Patienten niedrigere Werte aufweisen. Hier wird empfohlen, diese mit dem Faktor 2 zu multiplizieren (Gaggin & Januzzi, 2013).

1. 5. Strategien zur Koronarangiographie bei Patienten mit NSTEMI-ACS

Die Therapie des NSTEMI-ACS beinhaltet sowohl pharmakologische als auch invasive Maßnahmen. Pharmakologische Mittel der Wahl sind Antithrombotika, Antianginosa, Antikoagulantien sowie Analgetika (Roffi et al., 2016). Aus Gründen der Umfänglichkeit dieser Arbeit sowie dem zu Grunde liegenden Studiendesign soll im Folgenden besonders auf die Empfehlungen zum zeitlichen Ablauf der invasiven Strategie fokussiert werden.

Wird ein Patient mit klinischem Verdacht auf myokardiale Ischämie trotz der oben genannten medikamentösen Maßnahmen nicht symptomfrei, ist unabhängig vom EKG-Befund sowie den Laborwerten eine *sofortige invasive* Koronarangiographie anzustreben. Diese sollte innerhalb der ersten 2 Stunden erfolgen und ist auch bei folgenden weiteren Hochrisiko-Kriterien indiziert, wie hämodynamischer Instabilität oder kardiogenem Schock, lebensbedrohlicher Arrhythmien, Herzstillstand, mechanischer Komplikationen eines AMI, akuter Herzinsuffizienz, wiederkehrender dynamischer ST-Strecken- oder T-Wellen-Veränderungen im EKG.

Von dieser *sofort-invasiven* Strategie zur perkutanen Koronarintervention (PCI) abzugrenzen, ist die *früh-invasive* Strategie innerhalb der ersten 24 Stunden nach Präsentation des Patienten. Indikationen hierfür sind der laborchemische Nachweis eines AMI zusammen mit dem Vorliegen eines hohen validierten Risiko-Scores (GRACE-Score > 140 Punkte), sowie im EKG imponierende dynamische ST- oder T-Wellen-Veränderungen.

Eine *invasive* Strategie innerhalb von 72 Stunden empfiehlt sich beim Vorliegen von wiederkehrenden Symptomen oder Ischämie im Rahmen von nicht-invasiven Tests. Ebenfalls indiziert ist diese Strategie bei Patienten mit 1 der folgenden intermediären Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz ab Stadium III, reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction unter 40 % oder Herzinsuffizienz, Zustand nach (Z. n.) Bypass-Operation oder kürzlich vergangener PCI, frühe Postinfarktangina oder dem Vorliegen eines intermediären Risikos im validierten GRACE-Risiko-Score (109 bis 139 Punkte).

Eine *nicht-invasive* Ischämie-Diagnostik wird bei Patienten mit niedrigem Risiko empfohlen, bei denen all die vorher genannten Kriterien nicht zutreffen und welche frei von wiederkehrenden Symptomen sind (Roffi et al., 2016).

Diese Empfehlungen aus dem Jahr 2015 spiegeln derzeit den aktuellen Wissensstand wieder. Zu bemerken ist, dass erst in den vorangegangenen ESC-Leitlinien 2011 die Empfehlung zur *früh-invasiven* PCI von Hochrisikopatienten (innerhalb von 24 Stunden) ausgesprochen wurde (Hamm et al., 2011). Die vorherigen Leitlinien (2007), welche auch den Zeitraum der durchgeführten klinischen Studie betrafen, unterschieden lediglich eine *dringende* Koronarintervention (innerhalb von 120 Minuten) und eine *frühe* PCI (innerhalb von 72 Stunden) (Bassand et al., 2007).

1. 6. Zielstellung dieser Arbeit

Die große Anzahl von Differentialdiagnosen des akuten Brustschmerzes macht deutlich, welchen Stellenwert eine zielgerichtete, rasche und kosteneffiziente Diagnostik einnimmt. Die hinter dem Symptom verborgenen Erkrankungen reichen von harmlos bis hin zu akut lebensbedrohend. Der Labordiagnostik kommt bei der Triage der Patienten mit akutem Brustschmerz eine herausragende Bedeutung zu. Kardiales Tn hat sich als Biomarker der 1. Wahl bei Verdacht auf eine myokardiale Ischämie etabliert, hochsensitive cTn-Assays mit 0 h/ 3 h- bzw. 0 h/ 1 h- Algorithmen wurden klinisch erprobt und werden für den klinischen Routineeinsatz empfohlen (Roffi et al., 2016; Thygesen et al., 2019).

In der Zeit der Entwicklung und Durchführung der dieser Arbeit zu Grunde liegenden klinischen Studie konnte ein AMI auf Grund der weiter oben beschriebenen zeitlichen Verzögerung der Freisetzung kardialer Biomarker sowie der niedrigeren Sensitivität der Testverfahren zum Teil erst 8 Stunden nach Eintreffen des Patienten in der Notaufnahme sicher ausgeschlossen werden. Dies führte individuell zu langen Wartezeiten und insbesondere zu einer Verzögerung einer akut indizierten Diagnostik und Therapie mit möglichen nachteiligen Folgen für die Patienten, zusätzlicher Arbeit des medizinischen Personals, sowie nicht notwendigen stationären Aufhalten. Dies machte eine alternative Labordiagnostik erforderlich. Eine POC-Diagnostik bietet den Vorteil der schnellen Verfügbarkeit der Testergebnisse. Ein Panel aus mehreren Biomarkern, welches die wichtigsten und häufigsten potentiell lebensbedrohlichen kardiovaskulären Erkrankungen laborserologisch abdeckt, wurde der Standardlabordiagnostik gegenübergestellt.

In der vorliegenden Arbeit wird auf Grundlage einer durchgeführten randomisierten prospektiven klinischen Studie untersucht, in wie weit ein Multimarkerpanel der schnelleren, sichereren, effektiveren und langfristig Prognose-verbessernden Behandlung von Patienten mit akutem Brustschmerz zuträglich sein kann. Dabei werden der demographische Wandel und die zunehmende Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen berücksichtigt.

2. Material und Methoden

2.1. Die ABADAL-Studie

2.1.1. Studienaufbau, primäre und sekundäre Endpunkte

Die dieser Arbeit zu Grunde liegende randomisierte, prospektive Untersuchung trug den Titel „ABADAL“, ein Akronym für „Akuter Brustschmerz/ Akute Luftnot bei Diabetes mellitus – Alternative labordiagnostische Verfahren“. Mit dieser klinischen Studie sollte festgestellt werden, ob ein Panel von Laborparametern der Standardlabordiagnostik bei der Evaluation von Notfallpatienten überlegen ist. Dazu wurden Patienten mit akut einsetzendem Brustschmerz bzw. Diabetiker mit akuter Luftnot, deren Beschwerdemaximum innerhalb der letzten 12 Stunden lag, randomisiert zu einer „Schnelltest-Gruppe“ (Studienarm A) bzw. zu einer „Standard-Zentrallabor-Gruppe“ (Studienarm B). Im Zeitraum von August 2007 bis April 2009 nahmen insgesamt 218 Patienten der internistischen Rettungsstelle der Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin (CBF) an der ABADAL-Studie teil.

Alle Teilnehmer wurden zunächst mündlich und schriftlich über den Ablauf und die Dauer der Studie und den damit verbundenen Vorteilen und Risiken aufgeklärt. Im Anschluss daran unterzeichneten sie eine Einwilligungserklärung. Mit Hilfe eines verschlossenen Umschlages erfolgte die randomisierte Zuteilung der Personen zu einem der beiden Studienarme. Dieser Umschlag wurde nach laufender Nummer einem Kasten im Arztzimmer der Rettungsstelle entnommen.

Bei den Patienten der Schnelltest-Gruppe (A) wurden bei Eintreffen in der Ersten Hilfe Troponin-I, CK-MB, Myoglobin, D-Dimere und BNP vor Ort ermittelt. Diese Messungen wurden bis zum Ablauf von 4 Stunden im Abstand von 60 Minuten wiederholt. Bei deutlicher Dynamik der Parameter war es im Ermessen der zuständigen Oberärzte eine sofortige/frühzeitige invasive kardiale Diagnostik vor Entnahme weiterer Blutproben zu veranlassen. So wurden insgesamt maximal 5 Panelmessungen pro Patient durchgeführt. In der Vergleichsgruppe (B) wurden die Werte von Troponin-T, CK und CK-MB zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns sowie als Kontrolluntersuchungen nach 4 und 8 Stunden im Zentrallabor des Campus Benjamin Franklin der Charité bestimmt. Zudem bestand die Möglichkeit, in der Rettungsstelle einen Troponin-I Schnelltest bei diesen Patienten durchzuführen.

Primärer Endpunkt der Studie war es herauszufinden, ob durch den Einsatz des Notfallpanels die stationäre Verweildauer der Patienten reduziert werden kann. Nach Auswertung aller erhobenen Aufnahmebefunde wurde in der Rettungsstelle eine Verdachtsdiagnose postuliert. Ob diese durch den Einsatz des Schnelltestes in höherem Maße mit der am Ende des stationären Aufenthaltes DRG-codierten Hauptdiagnose übereinstimmte als es bei den Patienten der Zentrallaborgruppe der Fall war, sollte als weiterer primärer Endpunkt untersucht werden. Sekundäre Endpunkte der randomisierten prospektiven Untersuchung waren die Zeitdauer bis zur Durchführung der beweisenden Diagnostik innerhalb der beiden Studienarme sowie die Prävalenz von Major Adverse Cardiac Events (MACE) wie Rehospitalisierung, Myokardinfarkt oder Tod im Verlauf der folgenden 6 Monate. Die Studie wurde im Vorfeld von der Ethikkommission der Charité genehmigt.

2.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Als Grundlage für einen Einschluss diente der seit dem Jahr 2000 zur Einschätzung von Patienten mit instabiler Angina pectoris bzw. NSTEMI etablierte TIMI-Risk-Score (Antman et al., 2000). Für die ABADAL-Studie wurde dieser etwas modifiziert, wobei 4 der ursprünglich 7 Kriterien vom Original übernommen wurden, sowie ein weiteres Kriterium in leicht abgewandelter Form. Mindestens 2 Faktoren des modifizierten TIMI-Risk-Scores, dargestellt in Tab. 2, mussten für den Einschluss erfüllt sein.

Der akute Brustschmerz bzw. die akute Dyspnoe, beginnend weniger als 12 Stunden vor Eintreffen in der Notaufnahme, war ein unbedingtes Einschlusskriterium. Von den übrigen Faktoren musste mindestens 1 weiterer vorliegen. Dabei konnten auch Patienten in die ABADAL-Studie eingeschlossen werden, wenn deren Beschwerden mehr als 12 Stunden vor ärztlichem Kontakt begannen, anschließend wieder nachließen, und später wieder stark zunahmen, sodass das Maximum der Symptomatik nicht mehr als 12 Stunden zurücklag.

Ausschlusskriterien der ABADAL-Studie waren ein akuter ST-Strecken-Hebungsinfarkt im initial geschriebenen EKG, Schwangerschaft sowie auf Druck auslösbarer oder bewegungsabhängiger Brustschmerz.

Tab. 2: Einschlusskriterien der ABADAL-Studie (modifizierter TIMI-Risk-Score)

Faktoren	Punkte
Alter \geq 65 Jahre	1
\geq 3 Risikofaktoren für KHK* ¹	1
Bekannte KHK (Stenose \geq 50%)	1
Akuter Brustschmerz oder Dyspnoe < 12h beginnend* ²	1
ST-Strecken-Senkung \geq 0,5 mm	1

*¹Als relevante Risikofaktoren für KHK wurden die folgenden 5 angesehen:

- Nachgewiesene familiäre Belastung,
- Arterielle Hypertonie,
- Hyperlipidämie,
- Diabetes mellitus,
- Rauchen

*²Dyspnoe nur bei Vorliegen eines Diabetes mellitus im Sinne eines Angina pectoris-Äquivalents

2.1.3. Patientenbasisdaten

Nach Einschluss der Patienten in die Studie wurden zunächst die folgenden demographischen Daten aller Teilnehmer standardmäßig erhoben:

- Geschlecht
- Alter
- Rasse
- Größe
- Gewicht
- Body-Mass-Index (BMI) = Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße
- Waist-to-hip ratio (WHR) = Verhältnis von Taillen- zu Hüftumfang

Anschließend wurden an Hand folgender Punkte das Risikoprofil der Studienteilnehmer und die Prävalenz der wichtigsten kardiovaskulären Erkrankungen sowie gegebenenfalls deren Manifestationszeitpunkt ermittelt:

- Arterielle Hypertonie
- Hyperlipidämie
- Rauchen – Anzahl der Packungsjahre
- Diabetes mellitus
- Familiäre Disposition

- Herzrhythmusstörungen
- Ventrikuläre Tachykardie oder Vorhofflimmern
- Z.n. Schrittmacherimplantation
- Z.n. Defibrillatorimplantation
- Angina pectoris
- Z.n. AMI
- Z.n. Aorto-Coronarer-Venen-Bypass- (ACVB-) Operation
- Z.n. PCI mit oder ohne Stentimplantation
- Z.n. cerebrovaskulärem Insult

Es folgte die Befragung der Patienten nach ihrer Medikation zum Zeitpunkt der Aufnahme. Notiert wurde dabei sowohl die absolute Anzahl täglich eingenommener Wirkstoffe, als auch die Einnahme bestimmter kardiologisch relevanter Substanzen bzw. Substanzklassen im Ja/Nein-Schema. Das ermöglichte eine bessere Vergleichbarkeit zu späteren Studienzeitpunkten. Von Bedeutung waren in diesem Zusammenhang:

- Clopidogrel
- Acetylsalicylsäure (ASS)
- Statine
- Beta-Blocker
- ACE-Hemmer
- Angiotension-II-Antagonisten
- Antidiabetika
- Cumarinderivate
- Calcium-Antagonisten
- Diuretika

2.1.4. Bestimmung der Biomarker

Voraussetzung für die Untersuchung der Blutwerte war zunächst eine venöse Blutentnahme in der Notaufnahme. Unabhängig vom Studienarm erfolgte bei allen Teilnehmern die Bestimmung folgender Werte im hausinternen Zentrallabor:

- Kleines Blutbild
- Gerinnung
- Kreatinin
- Elektrolyte
- C-reaktives-Protein

Nur im B-Arm wurden die kardialen Biomarker ebenfalls im Labor ermittelt. Die Cut-off-Werte für Troponin-T (0,03 ng/ml), CK (145 U/l bei Frauen, 171 U/l bei Männern) und CK-MB (24 U/l) entsprachen den vorgegeben Standards.

Bei den Patienten der Panelgruppe musste dagegen vor dem Transport der Proben in das Zentrallabor aus einem zuvor mehrfach invertierten EDTA-Röhrchen mittels einer Plastikpipette etwas Blut für die Durchführung des Schnelltestes vor Ort entnommen werden. Die Pipette musste hierbei vollständig gefüllt und frei von Luftblasen sein. Der gesamte Inhalt, circa 250 µl Patientenblut, wurde dann in die dafür vorgesehene Probenöffnung des vorbereiteten und beschrifteten Testpanels „Triage® Profiler Shortness of Breath“ (Firma Biosite Diagnostics, San Diego, USA) aufgetragen. Anschließend konnte das Testpanel in das mit der Patienten-ID versehene Testgerät „Triage® Meter“ (Firma Biosite Diagnostics) eingeführt werden. Ein Klicken des Gerätes signalisierte die ordnungsgemäße Verbindung zwischen Probe und Testgerät. Durch Drücken der Enter-Taste wurde nun die Messung gestartet. Nach etwa 15 Minuten war diese beendet und die Testergebnisse für Troponin-I, CK-MB, Myoglobin, D-Dimere sowie BNP wurden auf dem Bildschirm des Gerätes angezeigt und automatisch ausgedruckt. Abschließend konnte dann das Testpanel aus dem „Triage Meter“ entnommen werden, welches somit bereit für eine neue Messung war.

Die Cut-off-Werte des Panels wurden vom Hersteller empfohlen und orientierten sich für Myoglobin (107 ng/ml), CK-MB (4,3 ng/ml), D-Dimer (400 ng/ml) und BNP (100 pg/ml) an der 95. Perzentile einer gesunden Population. Dieses Vorgehen wurde bereits in früheren Studien mit Triage-Panels untersucht (Apple et al., 1999). Der Cut-off des cTnI betrug 0,4 ng/ml. Hier bildete die 99. Perzentile von 0,05 ng/ml die untere Nachweisgrenze des Testes.

2.1.5. Klinischer Verlauf

Von allen in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde zunächst die Ankunftszeit in der Notaufnahme dokumentiert, sowie die Uhrzeit von Beginn und Maximalausprägung der akuten Symptomatik. Die von den Hilfesuchenden individuell geschilderten Beschwerden ließen sich in 4 Kategorien einteilen:

I. Brustschmerz – Wenn ja: ausstrahlend?

II. Luftnot

III. Vegetative Symptome (Übelkeit, Kaltschweißigkeit, Erbrechen)

IV. Atypische Beschwerden (unklare Schmerzen im Oberbauch, Kopf-,Hals- oder Schulterregion)

Anschließend erfolgte die Messung der Vitalparameter Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung sowie die Durchführung einer Blutgasanalyse bei allen Teilnehmern der Studie. Ebenso war die Auswertung erhobener EKG-Befunde obligat. Die weitere apparative Diagnostik umfasste je nach klinischem Erscheinungsbild und Verdachtsdiagnose bildgebende Verfahren wie Röntgen-Thorax, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Sonografie oder Gastroskopie. Hauptindikation für die Durchführung einer CT war der Verdacht auf eine Lungenarterienembolie oder Aortendissektion bei Patienten mit erhöhten D-Dimeren. Dagegen stellten Untersuchungen wie Langzeit-EKG, Langzeit-Blutdruckmessung, Ergometrie oder ein Lungenfunktionstest Bestandteile der kardiologischen Diagnostik nach Aufnahme auf Station dar. Alle Befunde wurden ebenso wie die im weiteren Verlauf geschriebenen EKGs in der ABADAL-Patientenakte gesammelt.

Aus der Gesamtheit aller Untersuchungsbefunde, einschließlich der gemessenen Blutwerte, ergab sich nun eine Verdachtsdiagnose, nach der die weitere Therapie ausgerichtet wurde. So erfolgte in vielen Fällen eine Herzkatheteruntersuchung. Der Zeitpunkt der Durchführung wurde festgehalten, da die verstrichene Zeit bis zur invasiven Diagnostik einen sekundären Endpunkt der Studie darstellte. Ebenfalls wurde die medikamentöse Erstversorgung der Patienten dokumentiert. Die wichtigsten Wirkstoffe waren dabei ASS, Clopidogrel, Heparin, Morphin und Nitroglyzerin. Daneben erhielten vor allem Patienten mit nichtkardialer Verdachtsdiagnose weitere Medikamente wie bspw. Pantoprazol, Metoclopramid oder Prednisolon.

Abhängig vom klinischen Erscheinungsbild, den Biomarkern und dem Verlauf der Untersuchungen auf der Rettungsstelle, konnten Patienten bei sicherem Ausschluss eines ACS oder einer anderen akuten Erkrankung nach Hause entlassen werden, um ihre Beschwerden in den folgenden Tagen ambulant abklären zu lassen. Die meisten Teilnehmer der Studie wurden jedoch auf die kardiologische Station, mitunter auch auf die Intensivstation des Klinikums aufgenommen. Um später signifikante Unterschiede der ambulanten Behandlungsdauer während des Aufenthaltes in der Notaufnahme zwischen den beiden Studienarmen feststellen zu können, wurde auch dafür die genaue Uhrzeit dokumentiert.

Nach einigen Tagen konnten die meisten Patienten wieder aus der stationären Behandlung nach Hause entlassen werden. Den ausgestellten Arztbriefen wurden abschließend weitere für die Studie bedeutsame Informationen wie Hauptdiagnose, Entlassungsmedikation, etwaig aufgetretene akut lebensbedrohliche Komplikationen im Verlauf sowie die Gesamtverweildauer in der Klinik, einschließlich intensivmedizinischer Versorgung, entnommen. Bestand die Notwendigkeit der Durchführung einer ACVB-Operation oder anderer spezieller kardiovaskulärer Eingriffe, so wurden die Patienten vom CBF in die Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Charité am Campus Mitte oder das Deutsche Herzzentrum verlegt. Dies geschah sowohl notfallmäßig binnen weniger Stunden als auch elektiv nach einigen Tagen.

2.1.6. Follow-Up

Alle Teilnehmer der ABADAL-Studie erhielten 4 Wochen nach dem zum Einschluss führenden Ereignis einen Termin zur Nachsorgeuntersuchung im Studiensekretariat der kardiologischen Klinik. Dabei wurden Vitalparameter wie Blutdruck, Herzfrequenz und Gewicht gemessen, die aktuelle Medikamenteneinnahme erhoben sowie eine transthorakale Echokardiografie durchgeführt. Neben der Feststellung des Allgemeinzustandes stand besonders die Befragung nach in der Zwischenzeit aufgetretenen kardialen Problemen oder Komplikationen im Mittelpunkt der Nachuntersuchung. Hatten die Patienten nach der Entlassung einen Myokardinfarkt, mussten sie auf Grund akuter Brustschmerzen bzw. akuter Luftnot bei Diabetikern erneut eine Rettungsstelle aufsuchen oder einen Notarzt verständigen, wurden sie deswegen stationär aufgenommen oder waren sie in der Zwischenzeit verstorben, so wurde dies als MACE dokumentiert.

Das 2. Follow-Up erfolgte telefonisch 6 Monate nach Studienbeginn. Gelang es auch nach mehrmaliger Wiederholung nicht, die Studienteilnehmer telefonisch zu erreichen, wurde der Hausarzt kontaktiert und konnte meist Auskunft über den Zustand seines Patienten geben. Auch in dieser 2. Nachsorge, die zugleich den Abschluss der Studie bildete, ging es darum, akute Ereignisse wie Myokardinfarkte, Krankenhaus- und Rettungstellenaufenthalte sowie Todesfälle in Folge akuter Brustschmerzen bzw. Luftnot zu erfragen und einen Abgleich der Medikamentenliste durchzuführen.

2. 2. Dokumentation und statistische Auswertung

Alle erhobenen Daten der ABADAL-Studie wurden zunächst auf standardisierten Auswertungsbögen erfasst und anschließend in eine eigens dafür entwickelte Access® Datenbank (Firma Microsoft, Redmond, USA) eingegeben. Pro ABADAL-Erhebungsbogen wurde eine Seite der Datenbank ausgefüllt, insgesamt gab es 10 verschiedene Abschnitte, wobei sich zwischen Arm A und B lediglich die 2. Seite (Laborwerte) unterschieden.

Nach Konvertierung der Daten erfolgte anschließend die statistische Analyse mit Hilfe des Software-Programmes IBM® SPSS® Statistics Version 24. Die statistische Testung von kategorialen Variablen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson, bei kleineren Stichproben wurde zum Teil auch der exakte Test nach Fisher zur Berechnung verwendet. Quantitative Variablen wie bspw. die stationäre Verweildauer der Patienten in den beiden Studienarmen wurden mit dem robusten t-Test für unabhängige Stichproben mit ungleichen Varianzen berechnet. Als statistisch signifikant im exploratorischen Sinne wurde jeweils ein p-Wert kleiner 0,05 betrachtet. Darüberhinaus erfolgte die deskriptive Darstellung kategorialer wie quantitativer Variablen, um eine bessere Anschaulichkeit zu ermöglichen. Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane sowie die minimalen und maximalen Ausprägungen (Range) wurden dabei besonders berücksichtigt.

Die Schätzung der Stichprobengröße der gesamten ABADAL-Studie erfolgte unter Berücksichtigung der mittleren Verweildauer von Patienten mit instabiler Angina pectoris am Standort CBF. Diese betrug im Zeitraum von Januar 2006 bis Mai 2007 4,8 Tage (Standardabweichung 4,5 Tage). Unter der Annahme, dass durch die verbesserte Diagnostik in der Interventionsgruppe die mittlere Verweildauer auf 3,6 Tage reduziert werden kann, ergab sich bei einer Power von 80 % und einem Signifikanzniveau von 5 % eine erforderliche Stichprobengröße von insgesamt 221 Patienten.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenbasisdaten

3.1.1. Demographische Parameter

Von den 218 initial in die ABADAL-Studie eingeschlossenen Patienten konnten 21 nicht in die Auswertung einbezogen werden. Ursachen dafür waren unter anderem ein zu niedriger TIMI-Risk-Score, zu spät bemerkte Ausschlusskriterien oder persönliche Beweggründe der Patienten, nicht weiter an der Studie teilzunehmen. Somit ergab sich eine Gesamtstudienpopulation von 197 Patienten, von denen 100 Personen der Schnelltestgruppe (Arm A) und 97 der Zentrallaborgruppe (Arm B) angehörten.

Insgesamt konnten die Daten von 134 Männern und 63 Frauen ausgewertet werden. Der Anteil weiblicher Personen lag im A-Arm bei 31 % und im B-Arm bei 33 % ($p = 0,765$). 195 der 197 Studienteilnehmer (99 %) gehörten der in Europa vorherrschenden kaukasischen Rasse an, 1 Patient des A-Armes war asiatischer Abstammung, bei 1 Patienten des B-Armes wurde keine Angabe zur ethnischen Herkunft dokumentiert. Das durchschnittliche Alter der 197 Patienten betrug 68,7 Jahre. Studienteilnehmer der Schnelltestgruppe waren mit 69,9 Jahren (Standardabweichung (SD) 10,9) im Mittel 2,4 Jahre älter als Zugehörige der Zentrallaborgruppe (67,5 Jahre, SD 12,2, $p = 0,125$). Die Minimal- und Maximalwerte betrugen 38 bzw. 95 Jahre im A-Arm sowie 34 bzw. 88 Jahre im B-Arm. Frauen der Studie waren mit durchschnittlich 72,7 Jahren (SD 10,7) signifikant älter als Männer (Mittelwert 66,8 Jahre, SD 11,6, $p = 0,001$).

Die Auswertung der Körpergröße an 151 Patienten ergab einen signifikanten Unterschied von Männern (Mittelwert 175,5 cm, SD 6,5) zu Frauen (Mittelwert 162,5 cm, SD 7,5, $p < 0,001$). Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen war nicht signifikant (A-Arm/ B-Arm = 171,2 cm/ 172,0 cm, $p = 0,278$). Das Körpergewicht konnte bei 149 der 197 Patienten analysiert werden. Auch hier stellte sich ein signifikanter Geschlechtsunterschied ein, Männer waren mit 85,4 kg (SD 12,3) im Mittel 10,5 kg schwerer als Frauen (74,9 kg, SD 16,8, $p < 0,001$), ohne dass sich dies signifikant auf die Verteilung zwischen A-Arm (82,5 kg) und B-Arm (81,9 kg) auswirkte ($p = 0,817$). Das Durchschnittsgewicht aller Studienteilnehmer betrug 82,2 kg, die Minimal- und Maximalwerte waren 44 kg bzw. 133 kg im A-Arm sowie 54 kg bzw. 120 kg im B-Arm.

Die Auswertung des BMI an 148 Patienten ergab einen Durchschnittswert von $27,8 \text{ kg/m}^2$. Die beiden Studienarme unterschieden sich auch hier kaum voneinander: So lag der Mittelwert in der Schnelltestgruppe ($n = 73$) bei $28,0 \text{ kg/m}^2$ und in der Zentrallaborgruppe ($n = 75$) bei $27,7 \text{ kg/m}^2$ ($p = 0,489$). Die Minimal- und Maximalwerte betragen im A-Arm $17,6 \text{ kg/m}^2$ bzw. $43,4 \text{ kg/m}^2$ und im B-Arm $19,4 \text{ kg/m}^2$ bzw. $40,6 \text{ kg/m}^2$. Der Unterschied zwischen den Geschlechtern war im Fall des BMI gering und statistisch nicht signifikant: Der Mittelwert betrug bei Frauen $28,3 \text{ kg/m}^2$ (SD 5,5), bei Männern $27,6 \text{ kg/m}^2$ (SD 3,2, $p = 0,383$).

Die WHR konnte bei 94 der 197 Patienten analysiert werden, davon gehörten 46 der Schnelltest- und 48 der Zentrallaborgruppe an. Der Durchschnittswert belief sich dabei insgesamt auf 0,94. Dies war auch der Mittelwert im A- bzw. B-Arm ($p = 0,985$). Die Minimal- und Maximalausprägungen reichten in der Schnelltestgruppe von 0,73 bis 1,08 und in der Zentrallaborgruppe von 0,76 bis 1,17. Getrennt nach Geschlechtern ergab sich für Frauen ein Mittelwert von 0,87 (SD 0,06), bei Männern betrug der Mittelwert 0,97 (SD 0,07, $p < 0,001$). Dies waren auch die jeweiligen Mittelwerte der beiden Geschlechtergruppen innerhalb der 2 Studienarme.

Zwischen den beiden unterschiedlichen Armen der ABADAL-Studie fand sich somit insgesamt eine homogene Verteilung der demographischen Parameter.

3.1.2. TIMI-Risk-Score und kardiovaskuläres Risikoprofil

Der durchschnittliche TIMI-Risk-Score aller Patienten betrug 2,8 Punkte. Dieser Wert war innerhalb der beiden Studiengruppen identisch. Insgesamt wurde 5 Mal die maximale Gesamtzahl von 5 Punkten erreicht (A-Arm/ B-Arm = 3/ 2), 77 Mal (A-Arm/ B-Arm = 40/ 37) wurde das Minimum von 2 Punkten dokumentiert. Die häufigste Kombination war jene von akutem Brustschmerz, einer bekannten KHK sowie einem Alter von mindestens 65 Jahren ($n = 35$, A-Arm/ B-Arm = 17/ 18). Tab. 3 zeigt die Verteilung der einzelnen ABADAL-Einschlusskriterien innerhalb der beiden Studienarme.

Bei der Analyse des Geschlechtervergleiches hinsichtlich der TIMI-Risikofaktoren zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Vorhandensein einer bekannten KHK (mit Stenose $\geq 50\%$). 82 von 134 Männern (61,2 %) gaben dies bei ihrer Aufnahme an. Demgegenüber war nur bei 23 der 63 Frauen (36,5 %) eine KHK bekannt ($p = 0,001$). Im Punkt Alter ≥ 65 Jahre waren die Unterschiede zwischen den Geschlechtern ebenfalls deutlich ausgeprägt: 77,8 % der weiblichen Studienteilnehmer waren mindestens 65 Jahre alt, demgegenüber standen 64,2 % der männlichen Studienteilnehmer ($p = 0,055$). In den 3 weiteren Einschlusskriterien ≥ 3 Risikofaktoren für KHK, akuter Brustschmerz oder Dyspnoe und ST-Strecken-Senkung $\geq 0,5$ mm traten keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Geschlechtergruppen auf. Der durchschnittliche TIMI-Risk-Score betrug bei Frauen und Männern jeweils 2,8 Punkte.

Tab. 3: Prävalenz der einzelnen TIMI-Punkte gesamt und nach Studienarmen

	Gesamt (n = 197)	A-Arm (n = 100)	B-Arm (n = 97)	p-Wert
Alter ≥ 65 Jahre	135 (68,5 %)	73 (73,0 %)	62 (63,9 %)	0,170
≥ 3 Risikofaktoren für KHK	102 (51,8 %)	54 (54,0 %)	48 (49,5 %)	0,526
Bekannte KHK (Stenose $\geq 50\%$)	105 (53,3 %)	52 (52,0 %)	53 (54,6 %)	0,710
Akuter Brustschmerz oder Dyspnoe < 12 h beginnend	181 (91,9 %)	91 (91,0 %)	90 (92,8 %)	0,647
ST-Strecken-Senkung $\geq 0,5$ mm	32 (16,2 %)	14 (14,0 %)	18 (18,6 %)	0,386

Die Auswertung der vorhandenen 5 wichtigsten Risikofaktoren für eine KHK ergab einen Mittelwert von 2,4 Punkten bei allen Studienteilnehmern. Der Durchschnittswert betrug im A-Arm 2,5 Punkte und im B-Arm 2,3 Punkte. Die maximale Gesamtpunktzahl 5 wurde 3 Mal verzeichnet (A-Arm/ B-Arm = 3/ 0), während 7 Patienten (A-Arm/ B-Arm = 2/ 5) keinen definierten Risikofaktor aufwiesen. Häufigste Kombination der einzelnen Risikofaktoren war jene mit Hyperlipidämie und arterieller Hypertonie (n = 45, A-Arm/ B-Arm = 19/ 26). Tab. 4 veranschaulicht die Prävalenz der einzelnen KHK-Risikofaktoren.

20,1 % der männlichen Studienteilnehmer waren Raucher, während dies nur auf 11,1 % der weiblichen Teilnehmer zutraf (p = 0,117). In allen anderen 4 Kategorien der KHK-Risikofaktoren stellten sich keine nennenswerten oder gar signifikanten Geschlechtsunterschiede ein. Die durchschnittliche Summe aus den 5 Variablen betrug bei Frauen und Männern jeweils 2,4 Punkte.

Tab. 4: Prävalenz der KHK-Risikofaktoren gesamt und nach Studienarmen

	Gesamt (n = 197)	A-Arm (n = 100)	B-Arm (n = 97)	p-Wert
Nachgewiesene familiäre Belastung	69 (35,0 %)	34 (34,0 %)	35 (36,1 %)	0,759
Arterielle Hypertonie	174 (88,3 %)	90 (90,0 %)	84 (86,6 %)	0,457
Hyperlipidämie	148 (75,1 %)	74 (74,0 %)	74 (76,3 %)	0,710
Diabetes mellitus	48 (24,4 %)	29 (29,0 %)	19 (19,6 %)	0,124
Rauchen	34 (17,3 %)	19 (19,0 %)	15 (15,5 %)	0,511

Die Häufigkeiten weiterer im Zusammenhang mit einer KHK stehender Risikofaktoren sowie die Prävalenz der wichtigsten kardiovaskulären Erkrankungen unter den Teilnehmern der ABADAL-Studie sind in Tab. 5 dargestellt. Insgesamt traten keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen auf.

Tab. 5: Prävalenz kardiovaskulärer Vorerkrankungen gesamt und nach Studienarmen

	Gesamt (n = 197)	A-Arm (n = 100)	B-Arm (n = 97)	p-Wert
Herzrhythmusstörungen	47 (23,9 %)	27 (27,0 %)	20 (20,6 %)	0,293
Ventrikuläre Tachykardie oder Vorhofflimmern	37 (18,8 %)	20 (20,0 %)	17 (17,5 %)	0,657
Zustand nach Schrittmacherimplantation	5 (2,5 %)	3 (3,0 %)	2 (2,1 %)	0,676
Zustand nach Defibrillatorimplantation	5 (2,5 %)	2 (2,0 %)	3 (3,1 %)	0,626
Angina pectoris	144 (73,1 %)	74 (74,0 %)	70 (72,2 %)	0,772
Zustand nach akutem Myokardinfarkt	76 (38,6 %)	39 (39,0 %)	37 (38,1 %)	0,902
Z.n. Aorto-Coronarer-Venen- Bypass- (ACVB-) Operation	36 (18,3 %)	18 (18,0 %)	18 (18,6 %)	0,919
Zustand nach perkutaner Koronarintervention (PCI)	111 (56,3 %)	53 (53,0 %)	58 (59,8 %)	0,336
Zustand nach Stentimplantation	85 (43,1 %)	41 (41,0 %)	44 (45,4 %)	0,537
Zustand nach cerebrovaskulärem Insult	22 (11,2 %)	15 (15,0 %)	7 (7,2 %)	0,083

Im Vergleich der beiden Geschlechtergruppen wies die Anamnese der männlichen Patienten signifikant mehr Myokardinfarkte (44,8 %) und perkutane Koronarinterventionen (PCI) (65,7 %) auf als jene der weiblichen Patienten (25,4 % für AMI bzw. 36,5 % für PCI). Der Unterschied war in beiden Fällen statistisch signifikant ($p = 0,009$ für AMI und $p < 0,001$ für PCI). Stentimplantationen wurden bei 47,8 % der Männer bzw. 33,3 % der Frauen in der Vorgeschichte vorgenommen ($p = 0,057$). Ebenfalls deutlich war der Unterschied zwischen den Geschlechtern in der Rate vorangegangener koronarer Bypass-Operationen, diese lag bei Männern mit 21,6 % deutlich über jener der Frauen mit 11,1 %, wenngleich auch dieser Unterschied keine statistische Signifikanz aufwies ($p = 0,074$). In allen anderen dargestellten Kategorien waren die Geschlechtsunterschiede weniger ausgeprägt bzw. annähernd ausgeglichen.

3.1.3. Medikamente zum Aufnahmezeitpunkt

Die Analyse der Aufnahmemedikamente konnte bei 189 Patienten der ABADAL-Studie durchgeführt werden, 8 Mal wurde keine entsprechende Angabe dokumentiert. Im Durchschnitt nahmen die Patienten 5,3 unterschiedliche Medikamente ein. Dieser Mittelwert war in den beiden Studiengruppen identisch (SD A-Arm: 3,4, SD B-Arm: 2,9, $p = 0,969$). 10 Patienten nahmen zum Aufnahmezeitpunkt keine Medikamente ein (A-Arm/ B-Arm = 4/ 6). Das Maximum bildeten 13 unterschiedliche Medikamente zum Zeitpunkt der Aufnahme (A-Arm/ B-Arm = 3/ 1). Tab. 6 bietet eine Übersicht über die Häufigkeiten der 10 wichtigsten Medikamentenklassen in der Studienpopulation. Insgesamt 24 der 189 ausgewerteten Patienten (A-Arm/ B-Arm = 14/ 10) nahmen keine der in der Tabelle aufgeführten Medikamente ein.

Frauen und Männer unterschieden sich hinsichtlich der Gesamtanzahl der Medikamente zum Aufnahmezeitpunkt kaum voneinander: So betrug der Durchschnittswert in der Gruppe der weiblichen Studienteilnehmer 5,5 und in der Gruppe der männlichen Studienteilnehmer 5,3 Medikamente bei Aufnahme.

Tab. 6: Prävalenz wichtiger Medikamentenklassen zum Aufnahmezeitpunkt gesamt und nach Studienarmen

	Gesamt (n = 189)	A-Arm (n = 95)	B-Arm (n= 94)	p-Wert
Plavix (Clopidogrel)	37 (19,6 %)	21 (22,1 %)	16 (17,0 %)	0,418
ASS (Acetylsalicylsäure)	118 (62,4 %)	54 (56,8 %)	64 (68,1 %)	0,086
Statine (Cholesterinsenker)	100 (52,9 %)	45 (47,4 %)	55 (58,5 %)	0,101
Beta-Blocker	122 (64,6 %)	60 (63,2 %)	62 (66,0 %)	0,571
ACE-Hemmer	85 (45,0 %)	43 (45,3 %)	42 (44,7 %)	0,966
Angiotensin-Rezeptorblocker	46 (24,3 %)	20 (21,1 %)	26 (27,7 %)	0,259
Antidiabetika	22 (11,6 %)	12 (12,6 %)	10 (10,6 %)	0,706
Marcumar (Falithrom)	16 (8,5 %)	8 (8,4 %)	8 (8,5 %)	0,949
Calciumantagonisten	45 (23,8 %)	26 (27,4 %)	19 (20,2 %)	0,284
Diuretika	78 (41,3 %)	41 (43,2 %)	37 (39,4 %)	0,682

3. 2. Präklinische Befunde

3.2.1. Akute Symptome und deren zeitliche Ausprägung

187 der 197 Patienten (94,9 %) klagten bei Ankunft in der Notaufnahme über akute Brustschmerzen, bei 42 von ihnen (21,3 % aller Patienten) strahlten diese zusätzlich in eine andere Körperregion wie Hals, Schulter oder Arm aus. In beiden Punkten unterschieden sich die Studiengruppen in signifikanter Weise voneinander: So klagte im B-Arm initial nur 1 Patient (1,0 %) nicht über akuten Brustschmerz, während im A-Arm 9 Patienten (9,0 %) dieses Symptom verneinten ($p = 0,011$). 27 Patienten der B-Gruppe (27,8 %) beschrieben zudem eine Ausstrahlung des Brustschmerzes in andere Körperregionen, dies war in der A-Gruppe nur bei 15 Patienten (15,0 %) der Fall ($p = 0,028$).

Patienten des A-Armes litten dagegen häufiger an akuter Dyspnoe, vegetativen Symptomen oder atypischen Beschwerden als Patienten des B-Armes: So gaben 30 Patienten der Schnelltestgruppe (30,0 %) zusätzlich oder als alleiniges Symptom Luftnot bei Vorstellung in der Notaufnahme an, in der Zentrallaborgruppe waren es 19 Patienten (19,6 %, $p = 0,091$). Vegetative Symptome beklagten 18 Patienten (18,0 %) des A-Armes und 10 des B-Armes (10,3 %, $p = 0,122$). Atypische Beschwerden wurden von 4 A-Arm-Patienten (4,0 %) beschrieben, gegenüber 1 Patienten des B-Armes (1,0 %, $p = 0,185$). Eine statistische Signifikanz stellte sich in diesen Fällen nicht ein.

Hinsichtlich der zeitlichen Ausprägungen von Beginn und Maximum der Symptomatik vor Eintreffen in der Rettungsstelle unterschieden sich Patienten der beiden Studiengruppen kaum ($p = 0,910$ für Beginn der Symptomatik, $p = 0,815$ für Maximum der Symptomatik). Die Anteile der einzelnen Zeitintervalle von Beginn und Maximum der Symptome sind in Abb. 1 bzw. Abb. 2 dargestellt. Bei 11 Patienten wurde kein Zeitpunkt der maximalen Beschwerdesymptomatik dokumentiert.

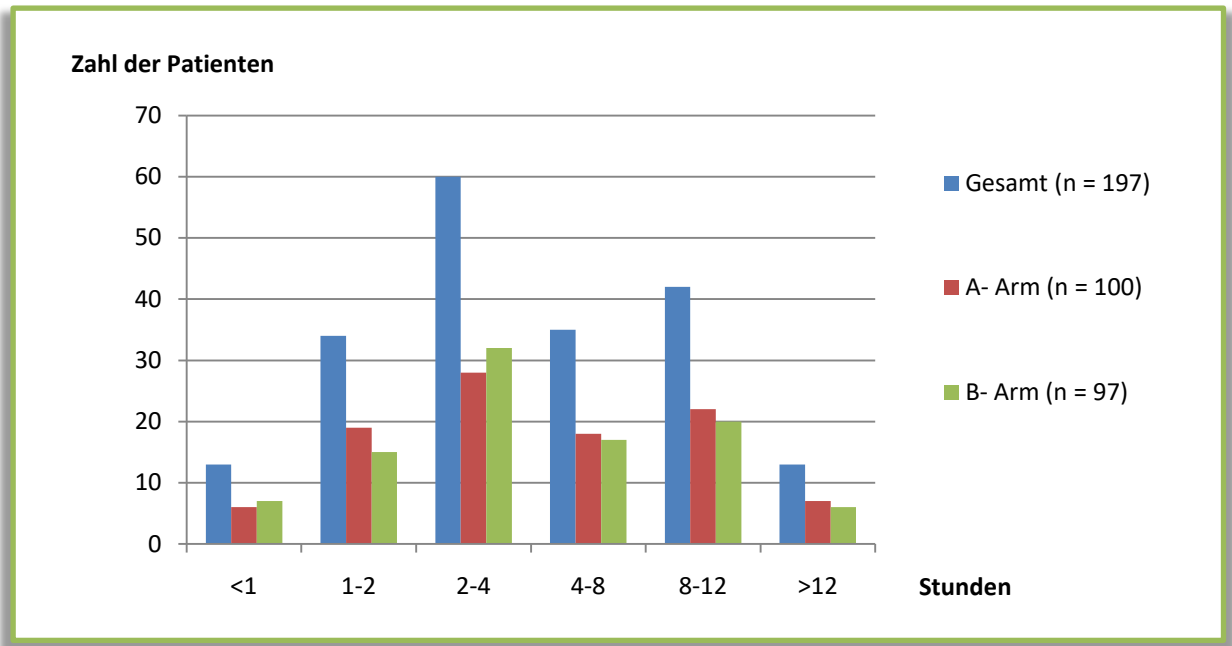


Abb. 1: Zeitliche Ausprägung des Beginns der Symptomatik vor Eintreffen in der Rettungsstelle bei Gesamtpatientenzahl und in beiden Studienarmen

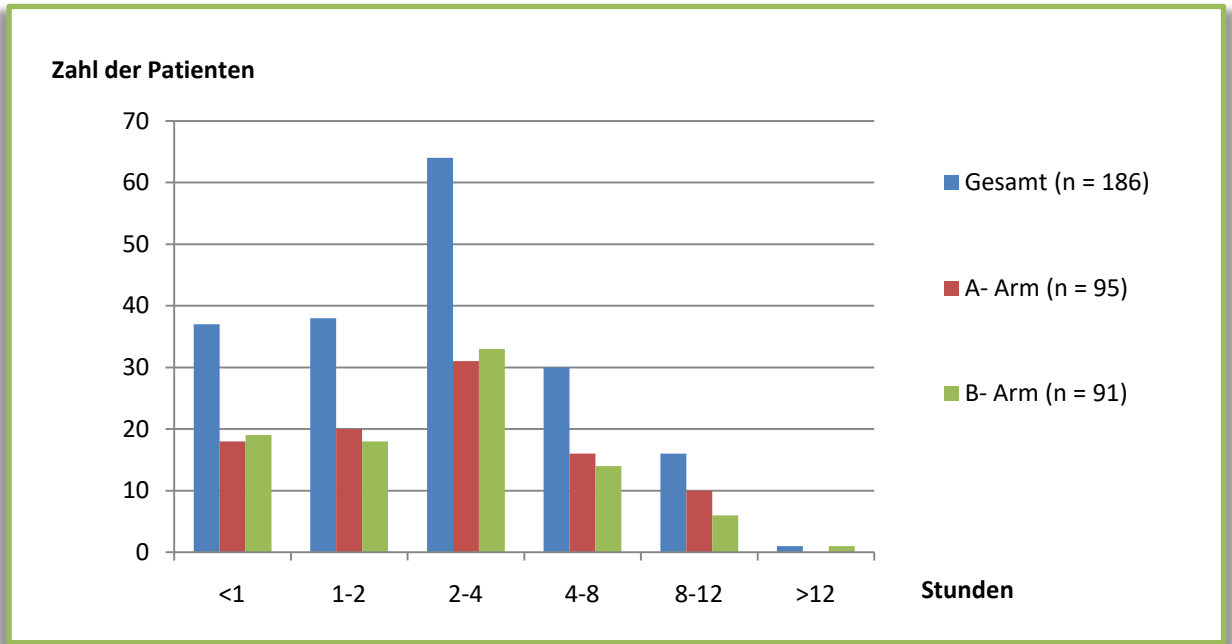


Abb. 2: Zeitliche Ausprägung des Maximums der Symptomatik vor Eintreffen in der Rettungsstelle bei Gesamtpatientenzahl und in beiden Studienarmen

3.2.2. EKG-Auffälligkeiten

Das zu Beginn einer jeden Diagnostik geschriebene EKG ließ sich bei 195 Patienten auswerten, in 2 Fällen (A-Arm/ B-Arm = 1/ 1) konnte ein Befund nicht zugeordnet werden. Komplette unauffällige EKG-Befunde wurden bei 71 Patienten (36,4 %) erhoben, davon gehörten 35 der Schnelltestgruppe (35,4 %) und 36 der Zentrallaborgruppe (37,5 %) an. Um die Vielzahl möglicher pathologischer EKG-Befunde besser analysieren zu können, soll an dieser Stelle nur auf 3 Variablen fokussiert werden:

- 1) Eine ST-Strecken-Senkung wurde bei 51 Patienten (26,2 %) festgestellt. Patienten des A-Armes waren 26 Mal (26,3 %) betroffen, Patienten des B-Armes in 25 Fällen (26,0 %, $p = 0,972$).
- 2) 11 Teilnehmer der ABADAL-Studie (5,6 %) wiesen erhöhte ST-Abgänge oder diskrete ST-Strecken-Hebungen auf (kein STEMI). Dies betraf 5 Patienten der Schnelltestgruppe (5,1 %) und 6 Patienten der Zentrallaborgruppe (6,3 %, $p = 0,717$).
- 3) Ein nicht neu aufgetretener Linksschenkelblock fiel bei 3 Patienten auf (1,5 %). Alle 3 Patienten gehörten dem A-Arm an (3,0 %). Dieser Unterschied zum B-Arm erreichte keine statistische Signifikanz ($p = 0,086$).

3.2.3. Vitalparameter bei Aufnahme

Die Ausprägungen von systolischem und diastolischem Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung innerhalb der beiden Studienarme sind nachfolgend in Tab. 7, Tab. 8 und Tab. 9 dargestellt. Es findet sich eine ähnliche Verteilung der Vitalparameter Herzfrequenz ($p = 0,527$) und Sauerstoffsättigung ($p = 0,773$). Die Blutdruckwerte fielen in der Schnelltestgruppe im Mittel etwas höher aus als in der Zentrallaborgruppe, jedoch war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ($p = 0,101$ für Systole und $p = 0,100$ für Diastole).

Tab. 7: Systolischer und diastolischer Blutdruck in mmHg nach Studienarmen

	A-Arm (n = 89)		B-Arm (n = 89)	
	Systole	Diastole	Systole	Diastole
Mittelwert	149,3	83,7	143,6	80,2
95 % Konfidenzintervall des Mittelwertes				
Untergrenze	144,4	80,4	138,6	77,5
Obergrenze	154,2	87,0	148,5	82,8
Standardabweichung	23,1	15,6	23,4	12,8
Minimum	104,0	45,0	80,0	45,0
Median	148,0	82,0	144,0	78,0
Maximum	200,0	125,0	200,0	120,0

Tab. 8: Herzfrequenz pro Minute nach Studienarmen

	A-Arm (n = 93)	B-Arm (n = 94)
	Mittelwert	77,2
95 % Konfidenzintervall des Mittelwertes		
Untergrenze	72,7	72,8
Obergrenze	81,7	78,3
Standardabweichung	21,9	13,4
Minimum	30,0	46,0
Median	73,0	74,5
Maximum	171,0	118,0

Im Geschlechtervergleich zeigte sich eine signifikant höhere Sauerstoffsättigung bei den weiblichen Patienten (97,5 %) gegenüber männlichen Patienten (96,8 %, $p = 0,034$). Zudem wiesen Frauen einen geringfügig höheren systolischen Blutdruck auf (149,1 mmHg vs. 145,2 mmHg), während Männer im Mittel etwas höhere Werte für Herzfrequenz (76,8 vs. 75,6) und diastolischen Blutdruck (82,5 mmHg vs. 80,7 mmHg) erzielten. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Tab. 9: Sauerstoffsättigung in % nach Studienarmen

	A-Arm (n = 86)	B-Arm (n = 82)
Mittelwert	96,9	97,0
95 % Konfidenzintervall des Mittelwertes		
Untergrenze	96,4	96,6
Obergrenze	97,5	97,5
Standardabweichung	2,5	2,2
Minimum	83,0	88,0
Median	97,0	98,0
Maximum	100,0	100,0

3. 3. Primäre und sekundäre Endpunkte der ABADAL-Studie

3.3.1. Primärer Endpunkt: Verweildauer der Patienten

Die durchschnittliche Klinikverweildauer betrug bei Patienten der Schnelltestgruppe 5,1 Tage und bei Patienten der Zentrallaborgruppe 5,2 Tage (s. Tab. 10). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,876$). 28 Patienten der ABADAL-Studie (14,2 %) wurden nicht stationär aufgenommen. Tab. 11 stellt die mittlere Verweildauer der 169 stationär aufgenommenen Patienten für beide Studienarme gegenüber. Auch hierbei fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen ($p = 0,855$). Die zur Patientenkalkulation herangezogene mittlere Verweildauer für instabile Angina pectoris von 4,8 Tagen wurde in beiden Armen überschritten. Die Annahme einer Reduktion auf 3,6 Tage in der Interventionsgruppe konnte durch das Schnelltest-Verfahren nicht bestätigt werden.

Die mittlere stationäre Verweildauer von Frauen betrug 6,4 Tage ($n = 57$, $SD = 5,8$). Männer wurden im Durchschnitt nach 5,8 Tagen aus der stationären Behandlung entlassen ($n = 112$, $SD = 3,9$, $p = 0,509$).

Tab. 10: Klinikverweildauer aller Patienten der ABADAL-Studie in Tagen nach Studienarmen

	A-Arm (n = 100)	B-Arm (n = 97)
Mittelwert	5,1	5,2
95 % Konfidenzintervall des Mittelwertes		
Untergrenze	4,1	4,3
Obergrenze	6,1	6,1
Standardabweichung	4,9	4,6
Minimum	0	0
Median	4,5	5,0
Maximum	29,0	35,0

Tab. 11: Verweildauer der stationär aufgenommenen Patienten in Tagen nach Studienarmen

	A-Arm (n = 84)	B-Arm (n = 85)
Mittelwert	6,1	5,9
95 % Konfidenzintervall des Mittelwertes		
Untergrenze	5,0	5,0
Obergrenze	7,1	6,9
Standardabweichung	4,8	4,5
Minimum	1,0	1,0
Median	5,0	5,0
Maximum	29,0	35,0

Die ambulante Verweildauer in der Rettungsstelle wurde bei 21 der 28 Patienten dokumentiert und betrug bei Schnelltestpanel-Patienten durchschnittlich 6 Stunden und 21 Minuten. Bei Patienten der Zentrallaborgruppe dauerte es im Mittel 7 Stunden und 8 Minuten bis zur Entlassung aus der Rettungsstelle des Klinikums. Der Unterschied von 47 Minuten war statistisch nicht signifikant ($p = 0,535$). Tab. 12 stellt die ambulante Verweildauer in den beiden Gruppen gegenüber.

Tab. 12: Ambulante Verweildauer in der Rettungsstelle in min nach Studienarmen

	A-Arm (n = 13)	B-Arm (n = 8)
Mittelwert	381,1	427,9
95 % Konfidenzintervall des Mittelwertes		
Untergrenze	299,5	278,8
Obergrenze	462,6	576,9
Standardabweichung	135,0	178,3
Minimum	220,0	180,0
Median	355,0	386,5
Maximum	710,0	720,0

3.3.2. Verdachtsdiagnosen

Bei ca. je $\frac{1}{3}$ der Patienten der ABADAL-Studie (n = 197) lautete die Verdachtsdiagnose in der Rettungsstelle „Instabile Angina pectoris“ (35,0 %) bzw. „ACS“ (33,0 %). Während im A-Arm mehr Patienten die Verdachtsdiagnose eines ACS erhielten (35,0 % vs. 30,9 % im B-Arm), war im B-Arm instabile Angina pectoris die häufigste Verdachtsdiagnose (41,2 % vs. 29,0 % im A-Arm). Des Weiteren wurde bei 17,3 % aller Patienten die Verdachtsdiagnose „Angina pectoris“ gestellt (A-Arm: 19,0 %, B-Arm: 15,5 %), bei 1 Patienten des B-Armes (0,5 % aller Patienten, 1,0 % des B-Armes) legte sich der aufnehmende Arzt bzw. die aufnehmende Ärztin auf eine „Vasospastische Angina Pectoris“ fest. Vierthäufigste Verdachtsdiagnose war mit 5,1 % die „Hypertensive Entgleisung (A-Arm: 7,0 %, B-Arm: 3,1 %). Ein „Akuter Myokardinfarkt“ bzw. „NSTEMI“ war die initiale Verdachtsdiagnose bei 4,1 % der Patienten (A-Arm: 3,0 %, B-Arm: 5,2 %).

In 2,5 % der Fälle wurde eine nicht-kardiale Verdachtsdiagnose im Sinne einer pulmonalen, ossären oder gastrointestinalen Genese gestellt (A-Arm: 3,0 %, B-Arm: 2,1 %), ein Patient der Zentrallaborgruppe (0,5 % aller Patienten, 1,0 % des B-Armes) wurde unter der Diagnose „Akute Aortendissektion“, ein Patient der Schnelltestgruppe (0,5 % aller Patienten, 1,0 % des A-Armes) unter der Diagnose „Aortenstenose“ behandelt. „Herzrhythmusstörungen“ wurden bei 1,5 % aller Patienten als Verdachtsdiagnose genannt, wobei diese Patienten alle dem A-Arm angehörten (3,0 %).

Die häufigste Verdachtsdiagnose bei den männlichen Patienten der ABADAL-Studie war das „ACS“ mit 35,8 % (vs. 25,8 % bei Frauen), während weibliche Studienteilnehmer in 38,7 % der Fälle unter dem Verdacht auf „instabile Angina pectoris“ behandelt wurden (vs. 33,6 % bei Männern). Bei allen anderen Verdachtsdiagnosen existierten nur marginale Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

3.3.3. Hauptdiagnosen bei Entlassung

Die stationäre Hauptdiagnose wurde bei 196 der 197 ABADAL-Studienteilnehmer erfasst. In 1 Fall konnte der abschließenden DRG-Verschlüsselung keine Diagnose entnommen werden. 12 Verdachtsdiagnosen standen nun insgesamt 19 verschiedene Entlassungsdiagnosen gegenüber.

Am häufigsten wurde die „Instabile Angina pectoris“ als Hauptdiagnose codiert (Gesamt: 29,1 %, A-Arm: 26,3 %, B-Arm: 32,0 %), gefolgt von der „Atherosklerotischen Herzkrankheit“ (Gesamt: 14,3 %, A-Arm: 11,1 %, B-Arm: 17,5 %). Ein „NSTEMI“ wurde bei 8,7 % aller Patienten codiert (A-Arm: 9,1 %, B-Arm: 8,2 %), weitere 4,1 % der Patienten wurden mit einem „STEMI“ entlassen (A-Arm: 3,0 %, B-Arm: 5,2 %). 1,0 % erhielten die Entlassungsdiagnose „Akuter Myokardinfarkt“ (A- und B-Arm: je 1,0 %). Somit verließen insgesamt 13,8 % aller Studienteilnehmer das Klinikum mit der Diagnose einer Form des AMI (A-Arm: 13,1 %, B-Arm: 14,4 %).

Die Hauptdiagnose „ACS“ wurde lediglich bei 2,6 % aller Patienten verwendet (A-Arm: 3,0 %, B-Arm: 2,1 %), der Terminus „Akute ischämische Herzkrankheit“ bei weiteren 1,0 % der Patienten (A-Arm: 0 %, B-Arm: 2,1 %). Bei 8,7 % der ABADAL-Studienteilnehmer lautete die Entlassungsdiagnose „Angina pectoris“, inklusive 1 Fall von „Vasospastischer Angina“ im B-Arm (A-Arm: 9,1 %, B-Arm: 8,2 %).

Eine „Hypertensive Entgleisung“ wurde bei 6,6 % der Patienten als Hauptdiagnose codiert (A-Arm: 8,1 %, B-Arm: 5,2 %). Kardiale Entlassungsdiagnosen wie „Herzrhythmusstörungen“, „Linksherzinsuffizienz“, „Kardiale Dekompensation“, „Aortenklappenstenose“ und „Kardiomyopathien“ machten insgesamt 7,1 % aller Hauptdiagnosen aus (A-Arm: 9,1 %, B-Arm: 5,2 %).

Bei 1,0 % der Patienten (2,1 % des B-Armes, A-Arm: 0 %) lautete die Entlassungsdiagnose „Aortendissektion, ohne Angabe einer Ruptur“. Auf weitere nicht-kardiale Erkrankungen pulmonaler, ossärer, gastrointestinaler oder nicht sicher gekläarter Genese entfielen insgesamt 15,8 % aller Diagnosen bei Entlassung (A-Arm: 20,2 %, B-Arm: 11,3 %). Ein Fall von akuter Lungenarterienembolie fand sich unter Patienten der ABADAL-Studie nicht.

Im Vergleich der beiden Geschlechtergruppen fällt auf, dass Frauen (35,5 %) häufiger mit der Hauptdiagnose „Instabile Angina pectoris“ entlassen wurden als Männer (26,1 %). Hingegen war ein Großteil der Patienten mit nachgewiesenem AMI männlichen Geschlechts (16,4 % der männlichen Studienteilnehmer vs. 8,1 % der weiblichen Patienten).

3.3.4. Primärer Endpunkt: Übereinstimmung von Verdachts- und Entlassungsdiagnosen

Die Auswertung der Daten zum primären Endpunkt der Übereinstimmung von Verdachts- und Entlassungsdiagnose erfolgte an 196 Patienten. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die 12 Verdachtsdiagnosen bzw. 19 Hauptdiagnosen in 4 gemeinsame Kategorien eingeteilt: ACS (instabile Angina pectoris oder NSTEMI bzw. AMI), Angina pectoris, andere kardiale und vaskuläre Erkrankungen sowie nicht-kardiale Erkrankungen.

Bei 102 der 196 Patienten konnten Verdachtsdiagnose und Hauptdiagnose der gleichen Kategorie zugeordnet werden (52,0 %). In der Schnelltestgruppe fand sich bei 50 Patienten (50,5 %) eine Übereinstimmung der beiden Diagnosen, in der Zentrallaborgruppe war dies bei 52 Studienteilnehmern der Fall (53,6 %). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,612$). Die Übereinstimmungshäufigkeiten der einzelnen Kategorien finden sich in Tab. 13.

Tab. 13: Übereinstimmung von Verdachts- und Hauptdiagnose gesamt und nach Studienarmen

	Absolute Häufigkeiten der Verdachtsdiagnosen (VD)			Anzahl der Übereinstimmung von VD und Hauptdiagnose		
	A-Arm (n = 99)	<u>Gesamt</u> (n = 196)	B-Arm (n = 97)	A-Arm	<u>Gesamt</u>	B-Arm
ACS	66	<u>141</u>	75	37 (56,1 %)	<u>80</u> (56,7 %)	43 (57,3 %)
Angina pectoris	19	<u>35</u>	16	4 (21,1 %)	<u>8</u> (22,9 %)	4 (25,0 %)
Andere kardial und vaskulär	11	<u>15</u>	4	6 (54,5 %)	<u>9</u> (60,0 %)	3 (75,0 %)
Nicht-kardial	3	<u>5</u>	2	3 (100 %)	<u>5</u> (100 %)	2 (100 %)

Tab. 14: Übereinstimmung von Verdachts- und Hauptdiagnose nach ICD-10 gesamt und nach Studienarmen

	Absolute Häufigkeit der Verdachtsdiagnosen (VD)			Anzahl der Übereinstimmung von VD und Hauptdiagnose		
	A-Arm (n = 99)	<u>Gesamt</u> (n = 196)	B-Arm (n = 97)	A-Arm	<u>Gesamt</u>	B-Arm
Hypertonie	7	<u>10</u>	3	3 (42,9 %)	<u>5</u> (50,0 %)	2 (66,7 %)
Ischämische Herzkrankheit	85	<u>176</u>	91	60 (70,6 %)	<u>133</u> (75,6 %)	73 (80,2 %)
Sonstige Form der Herzkrankheit	4	<u>4</u>	-	3 (75,0 %)	<u>3</u> (75,0 %)	-
Krankheiten der Arterien, Arteriolen und Kapillaren	-	<u>1</u>	1	-	<u>1</u> (100 %)	1 (100 %)
Krankheiten außerhalb des Kreislaufsystems	3	<u>5</u>	2	3 (100 %)	<u>5</u> (100 %)	2 (100 %)

Tab. 15: Übereinstimmung von Verdachts- und Hauptdiagnose nach modifiziertem ICD-10 gesamt und nach Studienarmen

	Absolute Häufigkeit der Verdachtsdiagnosen (VD)			Anzahl der Übereinstimmung von VD und Hauptdiagnose		
	A-Arm (n = 99)	<u>Gesamt</u> (n = 196)	B-Arm (n = 97)	A-Arm	<u>Gesamt</u>	B-Arm
KHK	85	<u>176</u>	91	60 (70,6 %)	<u>133</u> (75,6 %)	73 (80,2 %)
Vitien	1	<u>1</u>	-	1 (100 %)	<u>1</u> (100 %)	-
Herzrhythmusstörungen	3	<u>3</u>	-	2 (66,7 %)	<u>2</u> (66,7 %)	-
Andere Erkrankungen	10	<u>16</u>	16	8 (80,0 %)	<u>13</u> (81,3 %)	5 (83,3 %)

Zusätzlich wurden die verschiedenen Verdachts- und Hauptdiagnosen in Kategorien des ICD-10 bzw. einer modifizierten Version subsummiert. Die Darstellung der Übereinstimmungshäufigkeiten in den jeweiligen Kategorien erfolgt in Tab. 14 und Tab. 15. Nach ICD-10 gab es insgesamt 147 Übereinstimmungen (75,0 %), davon entfielen 69 auf Patienten des A-Armes (69,7 % der Gruppe) und 78 auf B-Arm-Patienten (80,4 % der Gruppe). Diese Überlegenheit der Zentrallaborgruppe war statistisch nicht signifikant ($p = 0,066$).

Nach modifiziertem ICD-10 stimmten die Kategorien der Verdachts- und Hauptdiagnosen bei 149 Patienten überein. Auch hier war der Anteil von Patienten mit positiver Zuordnung im B-Arm (80,4 %) höher als im A-Arm (71,7 %), wengleich dieser Unterschied ebenfalls keine statistische Signifikanz aufwies ($p = 0,124$).

Tab. 16 stellt mittels einer modifizierten Vierfeldertafel die Verteilung von Patienten, mit einem als Hauptdiagnose codierten akuten Myokardinfarkt, den in Form der Diagnosen „NSTEMI“, „AMI“ oder „ACS“ dokumentierten Verdacht auf eine myokardiale Ischämie zum Aufnahmezeitpunkt gegenüber. Der positive prädiktive Wert für AMI betrug in der Schnelltestgruppe 26,3 %, in der Zentrallaborgruppe 28,6 %. Die Sensitivität lag im A-Arm bei 76,9 % und im B-Arm bei 71,4 %. Die Spezifität betrug 67,4 % (A-Arm) bzw. 69,9 % (B-Arm). 10 korrekt diagnostizierten AMI-Patienten standen in der Schnelltestgruppe insgesamt 31 Patienten gegenüber, bei denen ein akuter Myokardinfarkt irrtümlich vermutet oder nicht erkannt wurde (24,4 %). In der Zentrallaborgruppe war dieser Anteil nur wenig größer (25,6 %, $p = 0,897$).

Tab. 16: Vierfeldertafel für das Auftreten eines akuten Myokardinfarktes in der Gesamtpopulation sowie in den beiden Studienarmen

	Hauptdiagnose (HD): AMI			HD: kein AMI		
	A-Arm (n = 13)	<u>Gesamt</u> (n = 27)	B-Arm (n = 14)	A-Arm (n = 86)	<u>Gesamt</u> (n = 169)	B-Arm (n = 83)
Verdachtsdiagnose: ACS oder AMI	10	<u>20</u>	10	28	<u>53</u>	25
Verdachtsdiagnose: Kein ACS/ AMI	3	<u>7</u>	4	58	<u>116</u>	58

3.3.5. Sekundärer Endpunkt: Zeitdauer bis zur Durchführung der beweisenden Diagnostik

114 Patienten der ABADAL-Studie erhielten eine Koronarangiographie oder eine CT, deren Zeitpunkt dokumentiert wurde. In 112 Fällen war die Herzkatheteruntersuchung Methode der Wahl zur Sicherung bzw. zum Ausschluss der Verdachtsdiagnose, bei 2 Patienten stellte die CT-Untersuchung die beweisende Diagnostik dar. Für all diese Patienten vergingen im Mittel 55,0 Stunden von der Ankunft in der Notaufnahme bis zur Durchführung der Untersuchung (SD 46,9 Stunden). Der Minimalwert betrug 2 Stunden und der Maximalwert betrug 12 Tage. Im A-Arm erhielten 52,0 % der Patienten eine Koronarangiographie, im B-Arm waren es 63,9 % aller Patienten (inkl. CT). Angehörige der Zentrallaborgruppe (n = 62) wurden mit durchschnittlich 45,0 Stunden (SD 36,9 Stunden) schneller einer beweisenden Diagnostik unterzogen als jene der Schnelltestgruppe (n= 52, Mittelwert 66,9 Stunden, SD 54,7 Stunden). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,026$). Bei Frauen (n = 40, d.h. 63,5 % aller weiblichen Studienteilnehmer) vergingen durchschnittlich 65,2 Stunden (SD 53,9 Stunden) bis zur Durchführung einer Koronarangiographie bzw. eines CT, bei Männern (n= 74, d.h. 55,2 % aller männlichen ABADAL-Patienten) waren es 49,4 Stunden im Mittel (SD 42,1 Stunden). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,136$).

In der Population der Patienten mit nachgewiesenem AMI vergingen bei Patienten des A-Armes (n = 13) durchschnittlich 64,2 Stunden von der Ankunft in der Notaufnahme bis zur Durchführung der Herzkatheteruntersuchung. Im B-Arm (n = 13) lag der Mittelwert hierfür bei 8,3 Stunden. Bei 1 Infarktpatientin der Zentrallaborgruppe wurde keine Zeitangabe dokumentiert. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,002$). Tab. 17 veranschaulicht die Daten zu diesem Untersuchungsaspekt. Eine statistische Auffälligkeit stellte sich auch bei der Betrachtung der männlichen bzw. weiblichen Patienten mit AMI ein: Hier vergingen bei Männern (n = 22) durchschnittlich 19,3 Stunden (SD 26,65 Stunden) bis zur Durchführung einer Koronarangiographie, bei Frauen (n = 4) betrug dieser Wert 129,5 Stunden (SD 125,81 Stunden, $p = 0,016$). 3 der 4 Frauen gehörten der Schnelltestgruppe an, darunter befand sich eine Patientin mit o.g. Maximalwert von 12 Tagen bis zur Durchführung der Herzkatheteruntersuchung, bei einer anderen Patientin des A-Armes betrug diese Zeitdauer 7 Tage.

Tab. 17: Zeit bis zur Durchführung der beweisenden Diagnostik in Stunden bei Patienten mit nachgewiesenem Myokardinfarkt nach Studienarmen

	A-Arm (n = 13)	B-Arm (n = 13)
Mittelwert	64,2	8,3
95 % Konfidenzintervall des Mittelwertes		
Untergrenze	14,1	4,8
Obergrenze	114,4	11,9
Standardabweichung	83,0	5,9
Minimum	3,0	2,0
Median	45,0	8,0
Maximum	288,0	20,0

Nachfolgend wurde die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Kenntnisnahme des 1. positiven Troponin-Befundes durch den behandelnden Arzt und dem Zeitpunkt der Durchführung einer Koronarangiographie in der Gruppe aller Infarktpatienten berechnet (Tab. 18). Der hierbei auffällige Unterschied zwischen den beiden Studienarmen ($p = 0,349$) vermindert sich beträchtlich, wenn ein Maximalwert der Schnelltestgruppe nicht in die Analyse miteinbezogen wird (Tab. 19, $p = 0,838$). Ähnliche Werte ergaben sich für die Berechnung der Zeitspanne zwischen Kenntnisnahme des 1. positiven CK-MB-Befundes und Koronarangiographie: Im A-Arm ($n = 9$) betrug dieser Wert 59,7 Stunden (SD 100,1 Stunden), im B-Arm ($n = 1$) 15,9 Stunden. Auf eine vergleichende Darstellung wurde hierbei auf Grund der geringen Fallzahl in der Gruppe der Zentrallabor-Patienten verzichtet.

Tab. 18: Zeit bis zur Durchführung der beweisenden Diagnostik in Stunden ab Zeitpunkt der Kenntnisnahme des 1. positiven Troponin-Nachweises bei Patienten mit Myokardinfarkt nach Studienarmen

	A-Arm (n = 6; 46,2%)	B-Arm (n = 6; 42,9%)
Mittelwert	59,9	12,8
95 % Konfidenzintervall des Mittelwertes		
Untergrenze	-57,2	2,4
Obergrenze	177,1	23,1
Standardabweichung	111,6	9,9
Minimum	1,0	3,0
Median	8,9	11,3
Maximum	284,0	28,0

Tab. 19: Zeit bis zur Durchführung der beweisenden Diagnostik in Stunden ab Zeitpunkt der Kenntnisnahme des 1. positiven Troponin-Nachweises bei Patienten mit Myokardinfarkt nach Studienarmen, Berechnung ohne Confounder

	A-Arm (n =5; 38,5 %)	B-Arm (n = 6; 42,9 %)
Mittelwert	15,1	12,8
95 % Konfidenzintervall des Mittelwertes		
Untergrenze	-13,1	2,4
Obergrenze	43,3	23,1
Standardabweichung	22,7	9,9
Minimum	1,0	3,0
Median	3,0	11,3
Maximum	54,0	28,0

3.3.6. Sekundärer Endpunkt: Major Adverse Cardiac Events im Follow-up

An der 1. Folgeuntersuchung 4 Wochen nach Entlassung nahmen 156 der 197 Patienten der ABADAL-Studie teil (79,2 %). Die Follow-Up-Rate betrug im A-Arm 77,0 % (n = 77), im B-Arm 81,4 % (n = 79). 103 der 156 Patienten (66,0 %) erhielten am Tag ihrer erneuten Vorstellung in der Klinik für Kardiologie und Pulmologie eine transthorakale Echokardiographie. Bei je 9 Patienten der Schnelltest- sowie der Zentrallaborgruppe trat innerhalb der ersten 4 Wochen nach Entlassung ein MACE auf ($p = 0,954$). Prozentual waren 11,7 % der nachbeobachteten Patienten des A-Armes und 11,4 % des B-Armes betroffen. Die meisten dieser Fälle von akutem Brustschmerz bzw. akuter Luftnot oder Hospitalisationen auf Grund einer kardiovaskulären Ursache gingen nicht mit der Notwendigkeit einer Herzkatheteruntersuchung einher. Ein Patient des A-Armes verstarb in der Klinik für Herzchirurgie der Charité am Campus Mitte am Herz-Kreislaufversagen bei Kammerflimmern, nachdem 2 Wochen zuvor eine Bypassoperation durchgeführt wurde. Ein weiterer Patient der Schnelltestgruppe erlitt einen NSTEMI im Nachbeobachtungszeitraum. In der Folge eines kardiogenen Schocks nach Re-Infarkt (STEMI) verstarb ein Patient des B-Armes.

Am 2. Follow-Up nach 6 Monaten, welches telefonisch erfolgte, nahmen insgesamt 178 der 197 Patienten teil (90,4 %). Die Follow-Up-Rate betrug im A-Arm 88,0 % (n = 88), im B-Arm 92,8 % (n = 90). Insgesamt traten während des 2. Follow-Up-Intervalls 35 weitere MACE auf. 18 Fälle betrafen Patienten des A-Armes (20,5 % der nachbeobachteten Patienten), 17 Fälle entfielen auf B-Arm-Patienten (18,9 %, $p = 0,793$). Dabei traten 2 Todesfälle unbekannter Ursache (A-Arm/ B-Arm = 1/ 1) sowie ein gesicherter STEMI und ein Todesfall durch Bronchialkarzinom (jeweils im B-Arm) unter den nachbeobachteten Patienten auf.

Insgesamt trat in der Schnelltestgruppe bei 26 Patienten ein MACE im Rahmen der Nachbeobachtung auf, bei Patienten der Zentrallaborgruppe waren im selben Zeitraum insgesamt 25 Patienten betroffen ($p = 0,971$). Bei jeweils 1 Patienten pro Gruppe wurde sowohl nach 4 Wochen als auch nach 6 Monaten ein MACE dokumentiert. Die Rate an unerwünschten Ereignissen war zwischen den beiden Studienarmen somit annähernd ausgeglichen.

3. 4. Ergebnisse der Biomarkeranalysen

3.4.1. Zeitdauer bis zur Durchführung und Kenntnisnahme der Schnelltestpanel- und Labordiagnostik

Die Dauer von der Präsentation eines Patienten in der Notfallaufnahme bis zur 1. diagnostischen Blutentnahme ist in Tab. 20 dargestellt. Der Unterschied zwischen beiden Studienarmen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,142$).

Tab. 20: Zeitdauer zwischen Ankunft in der Rettungsstelle und 1. Blutabnahme in min nach Studienarmen

	A-Arm (n = 100)	B-Arm (n = 97)
Mittelwert	28,4	23,3
95 % Konfidenzintervall des Mittelwertes		
Untergrenze	23,4	18,7
Obergrenze	33,5	28,0
Standardabweichung	25,3	23,0
Minimum	0,0	0,0
Median	21,0	19,0
Maximum	115,0	162,0

Weiterhin wurden die Zeitdifferenzen zwischen der Messung bei Ankunft und allen nachfolgenden Blutentnahmen analysiert. Die Mittelwerte betragen in der Schnelltestgruppe 65,1 min (SD 13,8 min, n = 94) nach 1 Stunde, 127,1 min (SD 18,5 min, n = 95) nach 2 Stunden, 191,4 min (SD 29,7 min, n = 82) nach 3 Stunden und 254,5 min (SD 35,5 min, n = 72) nach 4 Stunden. In der Zentrallaborgruppe vergingen bis zur 1. Kontrolluntersuchung nach 4 Stunden im Mittel 247,4 min (SD 50,0 min, n = 91) und bis zur 2. Kontrolle nach 8 Stunden 500,7 min (SD 134,8 min, n = 62). Im direkten Vergleich nach 4 Stunden fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen ($p = 0,287$). Relevante Unterschiede zwischen den Geschlechtern wurden zu keinem Zeitpunkt festgestellt.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen bestand in der zeitlichen Verfügbarkeit der Messergebnisse: Während der zuständigen Ärztin bzw. dem zuständigen Arzt bei Patienten des A-Armes im Durchschnitt bereits 28,9 min (SD 13,9 min, n = 86) nach der initialen Blutentnahme die Ergebnisse des Panels zur Verfügung standen, lagen ihr bzw. ihm bei Patienten des B-Armes erst nach 98,7 min (SD 46,2 min, n = 52) die im Zentrallabor bestimmten Blutwerte vor ($p < 0,001$). Bei den nachfolgenden Kontrollen lag der durchschnittliche Abstand zwischen Blutentnahme und Kenntnisnahme der Werte im A-Arm bei 28,7 min (SD 17,8 min, n = 79) nach 1 Stunde, 26,1 min (SD 11,3 min, n = 78) nach 2 Stunden, 27,1 min (SD 11,6 min, n = 67) nach 3 Stunden und 26,4 min (SD 10,2 min, n = 60) nach 4 Stunden. Bei Patienten des B-Armes betrug diese Zeitspanne nach 4 bzw. 8 Stunden 93,1 min (SD 38,4 min, n = 26) bzw. 116,0 min (SD 64,0 min, n = 7). Im direkten Vergleich der Vierstundenmessung zeigte sich erneut ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen der ABADAL-Studie ($p < 0,001$).

3.4.2. Ergebnisse der Schnelltestpanel- und Labordiagnostik

Die Anzahl der dokumentierten Panel- bzw. Zentrallabormessungen zum Aufnahmezeitpunkt sowie zu den definierten Wiederholungszeitpunkten in den unterschiedlichen Studienarmen ist in Tab. 21 dargestellt.

Zum Zeitpunkt der Aufnahmemessung überschritt der Troponin-Wert bei 15 Patienten den Grenzwert. 14 dieser Patienten gehörten dem B-Arm an, ein Patient war dem A-Arm zugehörig. Bei diesem Schnelltestpatienten wurde nach 2 Stunden eine Folgemessung durchgeführt, welche ebenfalls einen positiven Troponin-Nachweis erbrachte. Danach erfolgten keine weiteren Panel-Messungen bei diesem Patienten.

Zum Zeitpunkt nach 1 und 2 Stunden kam es zu jeweils einem weiteren neuen positiven Troponin-Befund bei Studienteilnehmern des A-Armes, nach 3 Stunden überschritten 4 Patienten den Grenzwert erstmalig. Bei all diesen 6 Patienten wurden anschließend keine weiteren Panelmessungen mehr vorgenommen.

Zum Zeitpunkt nach 4 Stunden fanden sich 7 erstmals positive Troponin-Befunde, welche allesamt bei Patienten des B-Armes auftraten. Nur 3 der 14 initial Troponin-positiven Patienten (21,4 %) der Zentrallaborgruppe erhielten zu diesem Zeitpunkt keine weitere Blutentnahme (einer dieser 3 Patienten wurde nach 8 Stunden nachkontrolliert). Von den 7 nach 4 Stunden Troponin-positiven Patienten schieden nun wiederum 4 Patienten (57,1 %) für die 8-Stunden-Messung aus, bei der es keine neu diagnostizierten Troponin-Erhöhungen bei bisher unauffälligen Patienten gab.

Insgesamt wiesen somit 28 Patienten über die Dauer der Biomarker-Bestimmung einen positiven Troponin-Wert auf (A-Arm/ B-Arm = 7/ 21).

Tab. 21: Häufigkeit der Messungen kardialer Biomarker in den beiden Studienarmen

	A-Arm (n = 100)	B-Arm (n= 97)
Aufnahmezeitpunkt	99 (99,0 %)	97 (100 %)
nach 1 Stunde	95 (95,0 %)	-
nach 2 Stunden	96 (96,0 %)	-
nach 3 Stunden	82 (82,0 %)	-
nach 4 Stunden	72 (72,0 %)	91 (93,8 %)
nach 8 Stunden	-	58 (59,8 %)

Bei der Bestimmung der CK-MB wiesen 43 der 197 ABADAL-Patienten positive Werte auf. Hierbei überschritten 23 Patienten des A-Armes den Grenzwert gegenüber 20 Patienten im B-Arm. Zum Aufnahmezeitpunkt wurde bei 12 Patienten des A-Armes und 8 des B-Armes eine erhöhte CK-MB dokumentiert. Bei den nachfolgenden Kontrollmessungen traten nach 1 Stunde bei 7 Patienten, nach 3 Stunden bei 2 Patienten und nach 2 bzw. 4 Stunden bei jeweils einem Patienten der Schnelltestgruppe erstmalig positive CK-MB-Befunde auf.

Überschreitungen des Grenzwertes für CK-MB führten im Gegensatz zum Troponin bei einem Großteil der Patienten des A-Armes nicht zu einer Beendigung der Panelmessungen. 11 der 12 Patienten, welche bereits zum Aufnahmezeitpunkt über dem Cut-off für CK-MB lagen, erhielten nach 1 Stunde eine Kontrolluntersuchung. Der 12. Patient schied, wie bereits weiter oben berichtet, in Folge erneut positiver Messwerte für Troponin und CK-MB, nach 2 Stunden aus. Bei 2 der 7 nach 1 Stunde CK-MB-positiven Patienten (28,6 %) sowie bei beiden nach 3 Stunden erstmals positiv getesteten Patienten (100 %) erfolgten im weiteren Verlauf keine erneuten Panelmessungen. Die Überschreitung des Grenzwertes nach 2 Stunden blieb ohne unmittelbare Reaktion in Form eines Abbruches der Labordiagnostik bei dem betroffenen Patienten (0 %).

In der Zentrallaborgruppe wiesen sowohl nach 4 als auch nach 8 Stunden je 6 Patienten erstmals erhöhte CK-MB-Werte auf. Während nur einer der 8 zum Aufnahmezeitpunkt CK-MB-positiven Patienten keine Kontrolluntersuchung nach 4 Stunden erhielt (12,5 %), entfiel die Messung nach 8 Stunden bei 5 der 6 nach 4 Stunden im Zentrallabor CK-MB-positiv getesteten Patienten des B-Armes (83,3 %).

Myoglobin, ein Marker der nur im A-Arm analysiert wurde, erbrachte bei insgesamt 12 Patienten positive Befunde. Zusätzlich zum Überschreiten des Grenzwertes musste dabei auch eine Erhöhung um mindestens 50 % zum vorherigen Wert vorliegen. Bei 3 Patienten kam es zu 2 verschiedenen Zeitpunkten zu einer solch signifikanten Differenz (Delta). Nach 1 Stunde wurden insgesamt 3, nach 2 Stunden 4, nach 3 Stunden 5 und nach 4 Stunden 3 signifikante Änderungen des Delta-Myoglobin-Wertes registriert. Nur bei einem einzigen Patienten hatte ein erstmals aufgetretenes positives Ergebnis einen vorzeitigen Abbruch der Panelmessungen zur Folge (nach 3 Stunden). Ein weiterer Patient schied erst nach der 2. signifikanten Delta-Erhöhung (ebenfalls nach 3 Stunden) aus der Biomarker-Diagnostik aus.

Der Panelmarker BNP überschritt zum Aufnahmezeitpunkt bei 33 Patienten des A-Armes den Grenzwert. Diese Anzahl blieb in den nachfolgenden Messungen ungefähr gleich. Nach 1 bzw. 2 Stunden wurden je 31 Cut-off-Überschreitungen gemessen, in den beiden nachfolgenden stündlichen Kontrolluntersuchungen gab es jeweils 26 Erhöhungen. Diese erhöhten Messwerte für BNP traten bis auf wenige Ausnahmen stets bei denselben Patienten auf.

Ein ähnliches Bild bietet sich bei der Betrachtung der D-Dimer-Schnelltestwerte. Zum Aufnahmezeitpunkt wurde der Grenzwert bei 42 A-Arm-Patienten überschritten. Nachfolgend kam es zu 38 (nach 1 Stunde), 43 (nach 2 Stunden), 33 (nach 3 Stunden) bzw. 37 Cut-off-Übertretungen, wobei auch hier im Regelfall dieselben Patienten betroffen waren.

Ausgewertet wurden die Ergebnisse der kardialen Biomarker in der Gruppe der Patienten mit nachgewiesenem AMI (n = 27, A-Arm/ B-Arm = 13/ 14). Von den 13 Patienten der Schnelltestgruppe wiesen 6 einen positiven Troponin-Befund auf (Sensitivität = 46,2 %). Dieser manifestierte sich jeweils einmal zum Aufnahmezeitpunkt, nach 1 Stunde und nach 2 Stunden sowie bei 3 Personen des A-Armes nach 3 Stunden (Durchschnitt: 140,3 min). Im B-Arm hatten 13 der 14 Personen mindestens einen auffälligen Troponin-Wert (Sensitivität 92,9 %, p = 0,008). 7 Patienten überschritten den Grenzwert bereits zum Zeitpunkt der Aufnahme, 6 weitere bei der 1. Kontrollmessung nach 4 Stunden (Durchschnitt 139,4 min). Bezüglich der Detektion eines AMI mit Hilfe des Troponin-Wertes zum Aufnahmezeitpunkt zeigt sich im direkten Vergleich der beiden Arme eine deutliche Auffälligkeit zugunsten der Zentrallaborgruppe (p = 0,016). Der PPV für Troponin betrug insgesamt 85,7 % im A-Arm und 61,9 % im B-Arm der Studie.

Bei der Messung der CK-MB überschritten mehr Infarktpatienten des A-Armes den Grenzwert als dies bei Troponin der Fall war (n = 10, Sensitivität = 76,9 %). In der Zentrallaborgruppe hatten insgesamt 10 der 14 Patienten mit nachgewiesenem AMI positive CK-MB-Werte (Sensitivität = 71,4 %). Im Unterschied zum Troponin schnitt die Schnelltestgruppe bezüglich der Detektion eines AMI mit Hilfe der CK-MB zum Zeitpunkt der Aufnahme (4 positive Befunde) besser ab als der B-Arm (2 positive Befunde), wenngleich dieser Unterschied vergleichsweise gering ausfiel (p = 0,162). Die PPV-Werte lagen insgesamt bei 43,5 % im A-Arm und 50,0 % im B-Arm.

Delta-Myoglobin erbrachte bei 4 der 13 Infarktpatienten der Schnelltestgruppe positive Werte (Sensitivität = 30,8 %). In 3 Fällen wurde innerhalb der 1. Stunde eine signifikante Differenz zum Ausgangswert verzeichnet. In 1 weiteren Fall geschah dies bei der nachfolgenden Messung nach 2 Stunden.

Auf eine Korrelation der D-Dimer-Werte zu bestimmten vaskulären Erkrankungen wurde auf Grund der in Kapitel 3.9. genannten Prävalenz der jeweiligen Hauptdiagnosen verzichtet (2 Fälle von Aortendissektion im B-Arm).

3. 5. Weitere Ergebnisse der ABADAL-Studie

3.5.1. Applizierte Notfallmedikation

Patienten der ABADAL-Studie erhielten Medikamente während der Erstversorgung vor Ort, im Notarztwagen (NAW) oder auf der Rettungsstelle des Campus Benjamin Franklin der Charité. Die Häufigkeiten der 5 wichtigsten verabreichten Notfallmedikamente des ACS - ASS, Heparin, Clopidogrel, Morphin und Nitro-Spray (nach damaligen Leitlinien) - finden sich dargestellt in Abb. 3. Mit abgebildet wurden zudem die Häufigkeiten dieser Medikamente in der Gruppe der Patienten mit nachgewiesenem AMI. In dieser Subgruppe existierten keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Patienten der beiden Studienarme.

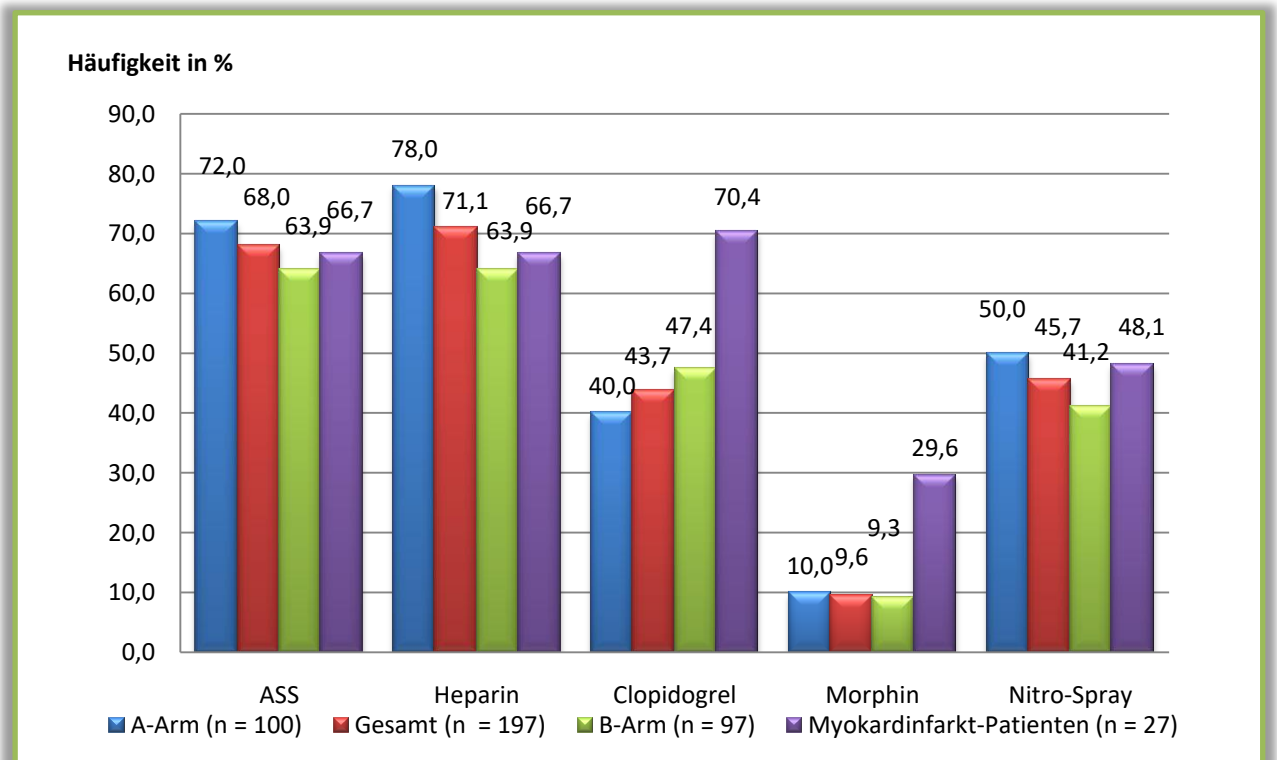


Abb. 3: Häufigkeiten des Einsatzes der wichtigsten Notfallmedikamente für ein ACS

3.5.2. Durchgeführte Diagnostik

Hinsichtlich der während der gesamten klinischen Aufenthaltsdauer der Patienten durchgeführten Diagnostik waren sich Schnelltest- und Zentrallaborgruppe insgesamt sehr ähnlich, sodass sich bis auf wenige kleinere Ausnahmen keinerlei nennenswerte Verteilungsunterschiede zwischen den beiden Studienarmen einstellten. Das EKG war mit einer Durchführungsquote von 99,0 %, neben der weiter oben analysierten Labordiagnostik, der häufigste Bestandteil der diagnostischen Notfallversorgung noch in der Rettungsstelle. Insgesamt wurde bei nahezu jedem der 197 Teilnehmer der ABADAL-Studie mindestens ein EKG während des Aufenthaltes am Campus Benjamin Franklin der Charité geschrieben. Nur in 2 Fällen waren diese Daten nachträglich nicht mehr zu erheben. Platz 2 der Liste der häufigsten Untersuchungen belegt die Röntgenaufnahme des Thorax, welche 85,3 % der Patienten erhielten. Eine BGA wurde in 72,1 % der Fälle durchgeführt bzw. dokumentiert. Im Verlauf des stationären Aufenthaltes wurde bei 37,1 % aller Patienten eine Lungenfunktionsuntersuchung vollzogen. Ähnlich groß war der Anteil an Studienteilnehmern, bei denen eine transthorakale Echokardiografie durchgeführt wurde (38,1 %), während 3,0 % der Patienten eine transösophageale Ultraschalluntersuchung des Herzens (TEE) erhielten. In 14,7 % bzw. 12,7 % der Fälle war eine 24-Stunden-Langzeitmessung von Herzrhythmus (EKG) bzw. Blutdruck Bestandteil der Diagnostik. Etwas häufiger, bei insgesamt 30,5 % aller Personen, wurde während des stationären Aufenthaltes eine Ergometrie durchgeführt. Die Möglichkeit eines initialen Troponin-I-Schnelltestes wurde bei 26,8 % der Patienten des B-Armes in Anspruch genommen. Die Testergebnisse waren kein Bestandteil der statistischen Analyse.

11,7 % aller Patienten erhielten zu Beginn der Diagnostik bei Ankunft in der Rettungsstelle oder im stationären Verlauf eine CT-Untersuchung. Während lediglich in 2,0 % der Fälle eine MRT-Untersuchung zur Anwendung kam, erhielten 7,6 % bzw. 2,5 % der 197 Studienteilnehmer Ultraschall- bzw. Röntgenuntersuchungen. Diese dienten vorrangig der Abklärung von Differentialdiagnosen außerhalb des kardiopulmonalen Systems. Weiterhin wurde in 2 Fällen (1,0 %) eine Biopsie innerer Organe vorgenommen sowie bei 6 Patienten (3,0 %) eine Gastroskopie durchgeführt.

Bei allen genannten Untersuchungen ergaben sich keine relevanten Verteilungsunterschiede zwischen den beiden Patientengruppen. Auffällig war, dass alle 9 Patienten, die im Anschluss an die Behandlung am CBF zur Durchführung einer ACVB-Operation an den Campus Mitte der Charité verlegt wurden, männlichen Geschlechts waren. Insgesamt wurden 11 Studienteilnehmer zur weiterführenden Therapie in eine chirurgische Klinik transferiert.

3.5.3. Medikamente zum Entlassungszeitpunkt

Bei 193 Patienten konnte die Auswertung der Entlassungsmedikamente erfolgen, 3 Mal wurde keine entsprechende Angabe verzeichnet, ein Patient war während des stationären Aufenthaltes verstorben. Im Durchschnitt wurden die Patienten mit 6,6 unterschiedlichen Medikamenten entlassen. Verglichen mit der Anzahl der Medikamente zum Aufnahmezeitpunkt, entsprach dies einer Zunahme um durchschnittlich 1,3 Medikamente während des stationären Aufenthaltes. Patienten des A-Armes wurden im Mittel mit 6,4 (SD 3,1) unterschiedlichen Medikamenten entlassen, bei Patienten des B-Armes lag dieser Mittelwert bei 6,9 (SD 2,9, $p = 0,215$). Dies entsprach einer Zunahme um durchschnittlich 1,1 Medikamente bei Patienten der Schnelltestgruppe sowie 1,6 Medikamente bei Patienten der Zentrallaborgruppe. Die Spannweite der Anzahl der Entlassungsmedikamente reichte im A-Arm von 0 bis 14 und im B-Arm von 1 bis 16.

Tab. 22 bietet eine Übersicht über die Häufigkeiten der 10 wichtigsten Medikamentenklassen zum Entlassungszeitpunkt. Statt 24 von 189 Patienten bei Aufnahme (A-Arm/ B-Arm = 14/ 10) nahmen nun nur noch 7 der 193 Patienten (A-Arm/ B-Arm = 5/ 2) keine der in der Tabelle aufgeführten Medikamente ein.

Eine deutliche Zunahme verglichen mit der Prävalenz der jeweiligen Substanzen zum Aufnahmezeitpunkt gab es besonders bei Plavix, ASS und Statinen. Hier fiel die Steigerung der Patientenzahl in der Zentrallaborgruppe deutlicher aus als in der Schnelltestgruppe. Im Falle von ASS sowie Statinen wurden signifikant mehr Patienten des B-Armes mit diesen Medikamenten aus der stationären Behandlung entlassen als in der Interventionsgruppe. Des Weiteren konnte eine Zunahme der Patienten, die mit Beta-Blockern, ACE-Hemmern oder Diuretika entlassen wurden, ohne Akzentuierung in einer der beiden Studienarmen festgestellt werden. Die Rate von Angiotensin-Rezeptorblocker-, Antidiabetika- und Marcumar-Patienten blieb dagegen konstant.

Die durchschnittliche Anzahl der Entlassungsmedikamente betrug in der Gruppe der Frauen 6,6, und bei Männern 6,7 Medikamente. Dies entsprach einer Steigerung um 1,1 bzw. 1,4 Medikamente während des stationären Verlaufes bei Frauen bzw. Männern.

Tab. 22: Prävalenz wichtiger Medikamentenklassen zum Entlassungszeitpunkt gesamt und nach Studienarmen

	Gesamt (n = 193)	A-Arm (n = 97)	B-Arm (n= 96)	p-Wert
Plavix (Clopidogrel)	81 (42,0 %)	37 (38,1 %)	44 (45,8 %)	0,279
ASS (Acetylsalicylsäure)	153 (79,3 %)	70 (72,2 %)	83 (86,5 %)	0.014
Statine (Cholesterinsenker)	138 (71,5 %)	62 (63,9 %)	76 (79,2 %)	0,019
Beta-Blocker	151 (78,2 %)	76 (78,4 %)	75 (78,1 %)	0,970
ACE-Hemmer	118 (61,1 %)	58 (59,8 %)	60 (62,5 %)	0,700
Angiotensin-Rezeptorblocker	43 (22,3 %)	18 (18,6 %)	25 (26,0 %)	0,212
Antidiabetika	24 (12,4 %)	13 (13,4 %)	11 (11,5 %)	0,682
Marcumar (Falithrom)	17 (8,8 %)	9 (9,3 %)	8 (8,3 %)	0,817
Calciumantagonisten	54 (28,0 %)	28 (28,9 %)	26 (27,1 %)	0,783
Diuretika	102 (52,8 %)	52 (53,6 %)	50 (52,1 %)	0,832

3.5.4. Schwerwiegende Komplikationen im stationären Verlauf

Während des stationären Aufenthaltes kam es bei 6 Patienten der ABADAL-Studie zu sog. „schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen“ (SAE). Davon betroffen waren 4 Patienten des A-Armes (4,0 %) und 2 Patienten des B-Armes (2,1 %) auf. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,683$).

Im Folgenden sollen kurz die jeweiligen Verläufe geschildert werden:

- a) **Schnelltestgruppe:** Eine Patientin verstarb am 3. Behandlungstag an einem kardiogenen Schock nach subakutem NSTEMI bei schwerster koronarer 3-Gefäßerkrankung mit zum Teil kollateralisiertem Verschluss. Ein weiterer Patient erlitt während seines stationären Aufenthaltes auf der nephrologischen Station des Hauses einen STEMI der Vorderwand. In Folge dessen kam es zu ventrikulären Herzrhythmusstörungen mit konsekutiver Reanimation und Intubation. Beim dritten Patienten kam es während der Herzkatheteruntersuchung periinterventionell zu einem kardiogenen Schock, welcher den Einsatz von Katecholaminen und einer Intraaortalen Ballonpumpe (IABP) erforderlich machte. Bei einem anderen Patienten trat im Anschluss an die Herzkatheteruntersuchung Kammerflimmern auf, das durch sofortige Defibrillation erfolgreich terminiert werden konnte.
- b) **Zentrallaborgruppe:** Ein Patient musste unter dem Verdacht auf eine kardiale Dekompensation bei plötzlichem Blutdruckabfall und akuter Luftnot intensivmedizinisch behandelt werden. Bei dem zweiten Patienten kam es während der Herzkatheteruntersuchung zu Kammerflimmern, welches die sofortige Defibrillation und Intubation erforderlich machte.

4. Diskussion

4. 1. Patientenbasisdaten und präklinische Befunde

4.1.1. Demographische Parameter

Die 197 Teilnehmer der ABADAL-Studie verteilten sich nominell annähernd gleich über beide Studienarme. Die beiden Patientengruppen wiederum waren sich hinsichtlich der Variablen Geschlecht, Alter, ethnischer Abstammung, Größe, Gewicht, BMI und WHR sehr ähnlich. Dies ermöglichte eine gute Vergleichbarkeit der beiden Studiengruppen.

Der Anteil weiblicher Patienten innerhalb der ABADAL-Studie betrug lediglich 32,0 %. In einer hier exemplarisch genannten großen Vergleichsstudie von Möckel et al. zu Leitsymptomen in der Rettungsstelle der Charité betrug der Anteil von Patientinnen mit akutem Brustschmerz 41,7 %, mit akuter Dyspnoe gar 46,0 %. Im Gegensatz zum Leitsymptom „Bauchschmerz“ oder „Kopfschmerz“ war akuter Brustschmerz jedoch auch hier vorwiegend ein „männliches Symptom“. Dagegen übertraf der Gesamtanteil weiblicher Notfallpatienten in dieser Studie mit 51,2 % jenen der Männer (Mockel et al., 2013). Weiterhin fiel auf, dass die Frauen der ABADAL-Studie im Schnitt 5,9 Jahre älter waren als die männlichen Studienteilnehmer. Dieser Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern war statistisch signifikant. Beide Geschlechtsdifferenzen unterstreichen die in Kapitel 1. 2. vorgestellten epidemiologischen Daten zur Prävalenz und Mortalität der KHK.

Im Vergleich zu den männlichen Patienten der Studie waren Frauen erwartungsgemäß von kleinerer Körperhöhe (Differenz im Mittel 13 cm) und geringerem Körpergewicht (Differenz 10,5 kg). Die statistische Signifikanz dieser Unterschiede darf als naturgegeben bewertet werden. Es fällt jedoch auf, dass die weiblichen Studienteilnehmer etwas adipöser waren als die Männer der ABADAL-Studie: So lag der BMI der Frauen um $0,7 \text{ kg/m}^2$ höher als bei Männern, der WHR-Mittelwert belief sich auf 0,87 und lag damit deutlich über dem Grenzwert (0,80) für eine bauchbetonte weibliche Adipositas (Adult Treatment Panel III, 2001). Bei Männern wurde der entsprechende Grenzwert (0,94) mit 0,97 im Mittel allerdings ebenfalls überschritten.

Insgesamt ist die Gesamtheit der ABADAL-Patienten mit einem durchschnittlichen BMI von $27,8 \text{ kg/m}^2$ als übergewichtig bzw. präadipös zu bezeichnen (WHO, 2000).

4.1.2. TIMI-Risk-Score und kardiovaskuläres Risikoprofil

Die beiden Studienarme zeigten sich hinsichtlich des kardiovaskulären Risikoprofils sehr homogen. Es fand sich ein identischer Mittelwert des TIMI-Risk-Scores aller Patienten in beiden Gruppen. Auch die Summe der 5 wichtigsten Risikofaktoren für eine KHK war in beiden Gruppen annähernd gleich. Bei der Betrachtung der einzelnen definierten Risikofaktoren ergab sich ein leicht erhöhter Anteil von Patienten mit Diabetes mellitus in der Schnelltestgruppe (A). Dieser Unterschied besaß keine statistische Signifikanz, wird aber im Verlauf der Diskussion an anderer Stelle erneut aufgegriffen. Epidemiologisch bedeutsamster KHK-Risikofaktor unter den Studienpatienten war die arterielle Hypertonie. 88,3 % der Studienteilnehmer wiesen diese Diagnose bei Aufnahme auf. In einer großen US-amerikanischen Studie aus den Jahren 2003/2004 betrug die Prävalenz der arteriellen Hypertonie in der Gruppe von KHK-Patienten 73,0 % (N. D. Wong et al., 2007). Da eine KHK (mit einer signifikanten Stenose ≥ 50 %) in der ABADAL-Studie nur bei 53,3 % der Patienten anamnestisch vorbekannt war, ist die vergleichsweise hohe Prävalenz der arteriellen Hypertonie möglicherweise durch eine rein anamnestische Erhebung bedingt. Andererseits ist es möglich, dass ein Teil der nicht-erfassten Patienten bereits eine KHK aufwies, es bisher jedoch noch zu keiner Diagnostik gekommen war. Die relativ hohe Rate an Patienten mit stattgehabter Angina pectoris in der Anamnese (73,1 %) lässt dies vermuten. Zweithäufigster vorhandener Risikofaktor für eine KHK war die Hyperlipidämie. 3 von 4 Studienpatienten teilten bei Aufnahme mit, an einer Fettstoffwechselstörung zu leiden.

Frauen und Männer waren sich in der Summe ihrer kardiovaskulären Risikofaktoren sehr ähnlich. Bei einzelnen Entitäten gab es jedoch teils deutliche Geschlechtsunterschiede. So waren fast doppelt so viele männliche Patienten (20,1 %) wie Frauen (11,1 %) Raucher. Weiterhin wiesen mit 61,2 % statistisch bedeutsam mehr Männer eine vorbekannte relevante KHK auf als Frauen mit 36,5 %. Der Altersunterschied von fast 6 Jahren zwischen den Geschlechtergruppen hatte sich also nicht annähernd ausgleichend auf die Gesamtprävalenz der KHK ausgewirkt. Auch war die Rate an vorangegangenen Myokardinfarkten, PCI und Stentimplantationen sowie koronaren Bypass-Operationen bei Männern passend dazu deutlich höher als bei Frauen.

4.1.3. Medikamente zum Aufnahmezeitpunkt

Die Betrachtung der Aufnahmemedikamente bietet zunächst erneut eine balancierte Verteilung zwischen den beiden Studienarmen. Auch Männer und Frauen unterschieden sich hinsichtlich der eingenommenen Medikamente kaum voneinander.

Mehr als 5 durchschnittlich eingenommene Medikamente verdeutlichen, dass die Mehrzahl der Patienten relevante therapiebedürftige Vorerkrankungen aufwies. Allerdings fällt ein Missverhältnis zwischen den angegebenen Vorerkrankungen und den eingenommenen Medikamenten auf: So gaben lediglich 52,9 % aller Studienteilnehmer bei Aufnahme eine Einnahme von Statinen an, die Prävalenz der Fettstoffwechselstörung betrug dagegen 75,1 %. Auch der Anteil von Patienten mit einer relevanten KHK lag mit 53,3 % über diesem Wert. Dieses exemplarische Beispiel einer insuffizienten Therapie kardialer Risikofaktoren wurde bereits in der „CoRiMa“-Studie von Geller et al. aus dem Jahr 2007 beschrieben (Geller et al., 2007). Der Nutzen einer Primärprävention mit Statinen wurde bspw. in der „West of Scotland Coronary Prevention Study“ nachgewiesen: Männer zwischen 45 und 64 Jahren mit erhöhtem LDL-Cholesterin profitierten hinsichtlich kardiovaskulärer Mortalität und verbessertem Überleben signifikant von einer Statin-Therapie (Ford, Murray, McCowan, & Packard, 2016). Allerdings zeigt der niedrigere Anteil der mit Statinen behandelten ABADAL-Patienten im Vergleich zur Prävalenz der Hyperlipoproteinämie, dass diese effektive Primärprävention nicht ausreichend ausgeschöpft wurde.

Diabetes mellitus wurde von 24,4 % der Patienten als Risikofaktor bzw. Vordiagnose genannt. Eine antidiabetische Therapie wurde dagegen nur von 11,6 % der ausgewerteten Patienten angegeben. Dies lässt einen hohen Anteil von diätetisch geführten Typ-2-Diabetetikern vermuten. Ebenso sind aber auch methodische Fehler bei der Anamneseerhebung in Betracht zu ziehen. Auf den letztgenannten Punkt wird im Kapitel 4. 5. (Limitationen der Studie) näher Bezug genommen.

4.1.4. Akute Symptome und deren zeitliche Ausprägung

Es konnten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen hinsichtlich der akuten Symptomatik bei Erstpräsentation in der Notaufnahme festgestellt werden. „Klassische“ retrosternale Schmerzen sowie in benachbarte Körperregionen ausstrahlende Beschwerden traten bei Patienten der Schnelltestgruppe signifikant seltener auf. Zudem klagten deutlich mehr Patienten dieses Studienarmes bei ihrer Erstvorstellung über akute Dyspnoe, litten an vegetativen Symptomen oder gaben atypische Beschwerden zusätzlich oder als alleiniges Symptom an. Dies könnte mit dem bereits analysierten höheren Anteil von Diabetes-Patienten im A-Arm in Zusammenhang stehen. Bereits in einer früheren Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit AMI ohne akute Brustschmerzen ein höheres Risiko besitzen, später und weniger leitlinienkonform einer medizinischen Behandlung zugeführt zu werden. Zudem war in dieser Population die stationäre Mortalität erhöht (Canto et al., 2000).

Zeitliche Differenzen bezüglich der Dauer vom Beginn bzw. Maximum der Beschwerden bis zur Vorstellung in der Rettungsstelle stellten sich trotz interindividuell unterschiedlich ausgeprägter Symptomatik zwischen den Studienarmen nicht ein.

4.1.5. Vitalparameter bei Aufnahme

Die Betrachtung der erhobenen Vitalparameter zum Zeitpunkt der Aufnahme der Patienten ergab höhere Blutdruckwerte im A-Arm als im B-Arm. Tatsächlich war der Anteil von Hypertonikern in der Schnelltestgruppe mit 90,0 % etwas höher als in der Zentrallaborgruppe mit 86,6 %. Auch die Einnahme von Calcium-Antagonisten wurde mit 27,4 % von Angehörigen des A-Armes häufiger angegeben als von B-Arm-Patienten mit 20,2 %. Dieser Medikamentenklasse fehlen bis auf wenige Ausnahmen weitere Indikationen zur Einnahme, weshalb sie sich am ehesten zur Betrachtung der medikamentösen Hypertonie-Therapie eignet. Einschränkend muss betont werden, dass diese Zusammenhänge auf einer spekulativen Basis fundieren.

Auch die Besonderheit einer signifikant höheren Sauerstoffsättigung in der Gruppe der weiblichen Patienten (97,5 % gegenüber 96,8 % bei Männern) bietet Raum für Spekulationen. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang mit dem höheren Anteil von Rauchern unter Männern in dieser Studie sowie mit der höheren Prävalenz der COPD bei Männern im Allgemeinen, besonders im höheren Lebensalter (Geldmacher et al., 2008). Gleichwohl muss eingeschränkt werden, dass eine pulmonale Vorerkrankung die Teilnahme an der Studie nicht ausschloss und auch nicht explizit in die Auswertung einbezogen wurde.

4. 2. Primäre und sekundäre Endpunkte der ABADAL-Studie

4.2.1. Primärer Endpunkt: Verweildauer der Patienten

Bei der Analyse des primären Endpunktes „Verweildauer der Patienten“ gab es keine signifikanten statistischen Unterschiede. Allerdings fanden sich leichte Tendenzen in den jeweiligen Studienarmen. So war die stationäre Verweildauer in der Schnelltestgruppe mit durchschnittlich 6,1 Tagen gegenüber dem B-Arm mit 5,9 Tagen etwas verlängert. Im Gegensatz dazu konnten ambulant verbliebene Patienten des A-Armes schneller aus der Rettungsstelle entlassen werden als Angehörige der Zentrallaborgruppe. Trotz geringer Fallzahl in dieser Kohorte bietet das Schnelltestpanel somit die Möglichkeit eines rascheren Ausschlusses lebensbedrohlicher Erkrankungen (rule-out-Strategie). Auffällig war in beiden Studienarmen die Streubreite der ambulanten Verweilzeiten von 3 bis 12 Stunden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen die Autoren eines Reviews aus dem Jahre 2012. Hierin wurden mehrere randomisierte klinische Studien, die allesamt POC-Diagnostik und Standard-Zentrallabor-Diagnostik miteinander verglichen, gegenübergestellt. Bis auf wenige Subpopulationen war es nicht gelungen, mit Hilfe der Multimarker-Diagnostik die mittlere stationäre Verweildauer signifikant zu reduzieren (Bingisser et al., 2012).

Insgesamt wurden überraschend viele Patienten der ABADAL-Studie stationär aufgenommen. Dies war möglicherweise dadurch bedingt, dass Notfall-Patienten durch weniger erfahrene Kollegen ohne oberärztliche Absicherung gerade außerhalb der Kernarbeitszeiten nachts oder am Wochenende im Zweifelsfall eher aufgenommen denn entlassen wurden. Zudem mögen auch wirtschaftliche Gründe im Sinne einer Fallgenerierung mit entsprechend besserer Vergütung eine Rolle gespielt haben.

Neben 27 Fällen eines AMI gab es viele weitere abklärungsbedürftige Krankheitsbilder mit den unterschiedlichsten Verläufen. Wie in Tab. 10 und Tab. 11 gezeigt, variierte die stationäre Behandlungszeit von 1 bis 35 Tagen inklusive Behandlungen auf der Intensivstation. Dies wird dem ursprünglichen Ansatz der Studie sicher nicht vollkommen gerecht, spiegelt aber den realistischen und differenzierten klinischen Ablauf von Diagnostik und Therapie wider. Zudem muss bedacht werden, dass die ABADAL-Studie an einer universitären Notaufnahme mit angeschlossener Maximalversorgung durchgeführt wurde und somit möglicherweise eine gewisse Selektionierung hin zu einem schwerer erkrankten Patientenkollektiv gegeben war.

Der Einfluss der angewandten Labordiagnostik zeigte also insgesamt keinen wesentlichen Effekt auf die Liegezeiten der Patienten. Dass Frauen eine etwas längere stationäre Verweildauer aufwiesen als Männer, könnte in der geringeren Patientenzahl begründet sein. Diese Gruppe war somit anfälliger für Verzerrungen durch einzelne prolongierte Krankheitsverläufe.

4.2.2. Verdachts- und Entlassungsdiagnosen

Erwartungsgemäß waren „Instabile Angina pectoris“ und „ACS“ die beiden häufigsten Verdachtsdiagnosen bei Patienten der ABADAL-Studie. Die Tatsache, dass die „Instabile Angina pectoris“ definitionsgemäß eine Entität der Arbeitsdiagnose „ACS“ darstellt, erschwert die wissenschaftliche Analyse im Folgenden.

Es fällt auf, dass sich die behandelnden Ärzte bei Patienten des B-Armes häufiger auf die spezifischere Diagnose „Instabile Angina pectoris“ bei Aufnahme festlegten und somit formal einen NSTEMI ausschlossen. Dagegen wurde bei Schnelltestpatienten öfter die übergeordnete Diagnose „ACS“ gewählt. Diese Tendenz ist auch zwischen den Geschlechtern ableitbar, wobei Frauen häufiger mit der „genaueren“ Diagnose „Instabile Angina pectoris“ aufgenommen wurden. Hierbei mögen klinische Erfahrung oder Geschlechtertypologien eine Rolle gespielt haben, es ist aber auch möglich, dass die behandelnden Ärzte der Standard-Labordiagnostik zuverlässiger den sicheren Ausschluss einer Myokardischämie zutrauten als dem Schnelltestpanel. Da der Zeitpunkt der Verdachtsdiagnosestellung nicht festgehalten wurde, kann retrospektiv auch nicht sicher bestätigt werden, dass die Arbeitsdiagnose stets nach Kenntnisnahme der Laborparameter erfolgte. Möglicherweise wurde bereits zu Beginn der Diagnostik „ACS“ notiert, diese Verdachtsdiagnose aber nach Eingang der Biomarker-Ergebnisse nicht aktualisiert bzw. weiter präzisiert. Unter der Annahme, dass den die Diagnose stellenden Notaufnahmeärzten die Definition des ACS bekannt war, muss somit jede Nennung dieser Diagnose als potentieller Verdachtsfall eines AMI bewertet werden. Ein AMI bzw. NSTEMI war bei nur insgesamt 8 der 197 Studienteilnehmern die unmittelbare Verdachtsdiagnose, was einen Hinweis darauf gibt, dass diese Diagnosen erst nach Kenntnis der Laborparameter gestellt wurden. Hierbei gab es eine leichte Häufung im B-Arm.

Passend zur bereits beschriebenen höheren Prävalenz arterieller Hypertonie und erhöhten Blutdruckwerten im A-Arm wurde die Verdachtsdiagnose „Hypertensive Entgleisung“ öfter in dieser Gruppe gestellt. Tatsächlich wurde diese Diagnose bei Patienten der Schnelltestgruppe auch zur Entlassung häufiger als Hauptdiagnose codiert.

Das „ACS“ wurde nur in wenigen Fällen in Form einer Entlassungsdiagnose verwendet. Vielmehr wurde nun die „Instabile Angina pectoris“ codiert. Analog zu den o.g. Auffälligkeiten war eine leichte Häufung im B-Arm sowie in der Gruppe der weiblichen Studienteilnehmer festzustellen. Die Verwendung des Terminus „Instabile Angina pectoris“ als Hauptdiagnose bei Entlassung birgt Schwierigkeiten, da es sich hierbei um ein Symptom und nicht um eine Krankheitsbezeichnung wie AMI, NSTEMI oder KHK handelt. Dies entsprach der damaligen Praxis, ist jedoch aus heutiger Sicht nicht korrekt, weil ungenau und wurde mit zunehmender Verbreitung der DRG-Codierung durch Fachpersonal sukzessive reduziert. Die Verwendung der Terminologie „ACS“ in Form der Entlassungsdiagnose sollte ohne weitere Spezifizierung so auch keine Verwendung mehr finden, da es sich wie beschrieben um eine Arbeitsdiagnose handelt, unter der verschiedene Erkrankungen subsumiert werden.

Weiterhin fällt auf, dass der Anteil anderer kardialer sowie nicht-kardialer Erkrankungen – mit Ausnahme der akuten Aortendissektion – im A-Arm deutlich ausgeprägter war als in der Zentrallaborgruppe. Ein Zusammenhang mit der beschriebenen gehäuften atypischen Brustschmerz-Symptomatik in dieser Gruppe scheint möglich zu sein. Ebenso könnte diese Häufung in der routinemäßigen Erhebung von D-Dimer und BNP im Schnelltestpanel mitbegründet sein, während diese Laborwerte in der Zentrallaborgruppe nur bei gezielter Fragestellung bestimmt wurden.

Insgesamt wurde bei 27 Patienten der ABADAL-Studie eine Form des AMI als Hauptdiagnose zur Entlassung codiert. Es bestand eine ausgeglichene Verteilung zwischen den beiden Studienarmen. Prozentual waren doppelt so viele männliche wie weibliche Studienteilnehmer von einem AMI betroffen. Bei 8 der 27 Patienten (29,6 %) mit nachgewiesenem AMI stellte sich im Verlauf der Behandlung ein STEMI als Krankheitsursache heraus. Dies ist beachtlich, entspricht aber dem in der Literatur beschriebenen Anteil von Patienten mit Angina pectoris in der Notaufnahme, bei denen keine ST-Hebungen beim Infarkt gesehen werden, sich dann aber in der Koronarangiographie ein frischer Koronarverschluss zeigt und der Untersucher die Diagnose STEMI stellt. Eine im Studienzeitraum veröffentlichte Untersuchung mit ca. 2.000 Patienten detektierte bei 27 % der NSTEMI-Patienten eine verschlossene Koronararterie (Wang et al., 2009). In einer größeren vorhergehenden US-amerikanischen Registerstudie mit etwa 30.000 eingeschlossenen Patienten betrug der Anteil jener Patienten 24 % (Dixon et al., 2008).

Die Gründe warum der STEMI bei Aufnahme der ABADAL-Patienten in der Rettungsstelle und Einschluss in diese Studie übersehen wurde, sollen im Folgenden kurz diskutiert werden. Möglicherweise waren die geschriebenen EKGs nicht aussagekräftig oder wurden fehlinterpretiert. Angemerkt sei, dass zum Zeitpunkt der ABADAL-Studie in der Notaufnahme nicht standardisiert rechtspräkordiale und laterale Ableitungen im EKG aufgezeichnet wurden, sodass bei einem Teil der Patienten mutmaßliche ST-Hebungen in diesen Ableitungen bei Rechtsherzbeteiligung bzw. Lateralwandinfarkt nicht dokumentiert werden konnten (Ibanez et al., 2018; Thygesen et al., 2019). Besonders der EKG-Nachweis einer Myokardischämie im Versorgungsbereich des Ramus circumflexus (Lateralwand) wird häufig übersehen, weswegen die aktuellen Leitlinien den niedrighwelligen Einsatz erweiterter Ableitungen ebenso wie aufeinanderfolgender EKG-Aufnahmen bei Patienten mit ischämischem Thoraxschmerz und nicht-diagnostischem Erst-EKG empfehlen (Matetzky et al., 1999; Thygesen et al., 2019; C. K. Wong & White, 2012). Zudem sei angemerkt, dass sich bei einem Teil von Patienten mit frischem Koronarverschluss trotz Aufzeichnung erweiterter EKG-Ableitungen keine ST-Hebungen nachweisen lassen, etwa weil sie sehr früh nach dem Beginn der Symptomatik vorstellig werden (Ibanez et al., 2018). Codierungs- oder Dokumentationsfehler mögen nachrangige mögliche Ursachen für den Anteil von STEMI-Patienten unter allen Patienten mit AMI sein, sollen aber an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben.

Verglichen mit den in der Einleitung angeführten Prävalenzen (5-10 % STEMI, 15-20 % NSTEMI, 10 % instabile Angina pectoris), zitiert aus den Leitlinien der ESC zum NSTEMI-ACS aus dem Jahr 2015, war die Anzahl der Patienten mit AMI in der ABADAL-Studie (13,8 %) niedriger als erwartet (Roffi et al., 2016). Einschränkend sei hierbei erneut auf das Ausschlusskriterium der Studie (STEMI) hingewiesen. Zudem verwendeten viele der diesen Zahlen in den Leitlinien zu Grunde liegenden Studien bereits hs-cTn zur Detektion, was, wie in der Einleitung beschrieben, zu einer Verschiebung der Diagnosen mit einem höheren Anteil an AMI führte (Reichlin, Twerenbold, et al., 2012). So ermittelte z.B. eine britische Kohortenstudie aus dem Jahr 2011 eine Prävalenz des AMI bei Brustschmerz-Patienten von 18,5 % (Body et al., 2011). Passend zu oben Genanntem wurden deutlich mehr Patienten der ABADAL-Studie mit der Hauptdiagnose „Instabile Angina pectoris“ (29,1 %) entlassen als in den Leitlinien angeführt. Dagegen blieb der Anteil nicht-kardialer Erkrankungen in der Studie mit 23,4 % hinter dem in der Literatur beschriebenen Prozentsatz (50 %) zurück (Roffi et al., 2016).

Eine gute Vergleichbarkeit bietet die bereits zitierte CHARITEM-Studie, welche von Februar 2009 bis Februar 2010 ebenfalls an der Charité durchgeführt wurde. Möckel et al. konnten hierbei aufzeigen, dass bei rund 10 % aller Brustschmerz-Patienten einer internistischen Notaufnahme ein AMI zu Grunde liegt (Mockel et al., 2013). Diese Zahl relativiert das zuvor dargestellte Missverhältnis in der ABADAL-Studie, zumal Patienten mit Dyspnoe in jener 2013 veröffentlichten Studie gesondert analysiert wurden. 50,7 % aller stationär aufgenommenen CHARITEM-Patienten mit akutem Brustschmerz wurden am Ende mit einer Diagnose aus dem Formenkreis des ACS entlassen, innerhalb der ABADAL-Studie betrug diese Prävalenz insgesamt 45,5 %. Auch der Anteil stationär aufgenommener Patienten mit nicht-kardialen Entlassungsdiagnosen lag mit 18,8 % in etwa im Bereich der ABADAL-Studie (23,4 %, inklusive nicht-aufgenommener Patienten) (Mockel et al., 2013).

4.2.3. Primärer Endpunkt: Übereinstimmung von Verdachts- und Entlassungsdiagnosen

Bei dem Vergleich der Übereinstimmung beider Diagnosen zeigte sich eine leichte Überlegenheit der Zentrallaborgruppe gegenüber der Schnelltestgruppe. Dieser Unterschied zwischen den Studienarmen war allerdings statistisch nicht signifikant. In nahezu allen Kategorien mit einer repräsentativen Patientenzahl stellte sich ein höheres Maß der Übereinstimmung im B-Arm ein. Die Vorteile dieser Gruppe waren im Bereich der kardialen Erkrankungen besonders ausgeprägt. Für nicht-kardiale Erkrankungen erreichte der Schnelltestarm eine ähnliche Genauigkeit wie die Zentrallaborgruppe.

Hinsichtlich Sensitivität und Spezifität bei der Detektion eines AMI gab es im Vergleich der beiden Studiengruppen nur geringfügige Unterschiede. Die marginale Überlegenheit des A-Armes bezüglich Sensitivität wurde durch bessere Werte für Spezifität und PPV im B-Arm ausgeglichen. Beachtlich ist, dass 3 von 13 AMI-Fällen der Schnelltestgruppe trotz Kombination von Troponin, Myoglobin und CK-MB sowie mehrfacher Bestimmung innerhalb kurzer Zeit nicht laborchemisch detektiert werden konnten. Während Ng et al. 2001 mit einem 3-Marker-Panel (cTnI, CK-MB, Myoglobin) an über 1000 Patienten eine Sensitivität von 100 % innerhalb von 90 Minuten nachweisen konnten, blieb das Panel der ABADAL-Studie in dieser Hinsicht hinter den Erwartungen zurück (Ng et al., 2001).

Auffällig sind weiterhin der extrem niedrige PPV sowie die hohe Fehleranfälligkeit im Zusammenhang mit AMI in beiden Gruppen. Wie bereits im vorhergehenden Kapitel beschrieben, könnte dies das Resultat einer gehäuften Verwendung der Arbeitsdiagnose „ACS“ sein. Möglicherweise wurde diese nicht immer im Sinne eines Oberbegriffes für die beschriebenen 2 (instabile Angina pectoris und NSTEMI) bzw. 3 (+STEMI) Erkrankungen verwendet. Vielmehr könnte die Benutzung Ausdruck einer zunächst unklaren weiter abklärungsbedürftigen kardialen Symptomatik gewesen sein. Diese Diskrepanz wurde auch von anderen Autoren bereits analysiert (Post & Munzel, 2010). Somit war eine „saubere“ Kategorisierung der Patienten im Sinne eines rule-in bzw. rule-out nicht immer möglich. Eine vergleichbare britische randomisierte kontrollierte Studie mit 263 Patienten konnte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der diagnostischen Genauigkeit zwischen Schnelltest- und Zentrallabor-Gruppe aufzeigen (Collinson et al., 2004).

4.2.4. Sekundärer Endpunkt: Zeitdauer bis zur Durchführung der beweisenden Diagnostik

Der Vergleich der Zeitdauer bis zur Durchführung einer beweisenden Diagnostik in Form der Koronarangiographie oder der CT bietet auf den ersten Blick eine Überlegenheit der Zentrallaborgruppe. Allerdings müssen einige Einschränkungen genannt werden.

So ist die alleinige Zeit bis zur Durchführung einer Untersuchung außerhalb der in Kapitel 1. 5. beschriebenen dringlichen, weil für den Patienten akut bedrohlichen, Bedingungen kein Gütekriterium. Bemerkenswert und interessant ist die deutliche Diskrepanz zwischen den Studiengruppen unter diesem Vergleichspunkt dagegen durchaus. Auch die unterschiedlich lange Zeitdauer im Geschlechtervergleich überrascht. Eine sinnvolle Begründung stellt sich hierfür kaum ein. Insgesamt lässt sich feststellen, dass bei 86 Patienten eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wurde, obwohl kein AMI vorlag. Dies ist eine erstaunlich hohe Zahl, welche zum Teil auch durch mögliche Sicherheitsgedanken bedingt gewesen sein könnte. Eine Koronarangiographie 12 Tage nach dem akuten Beschwerdeereignis verdeutlicht die Komplexität der klinischen Bedingungen.

Die Überlegenheit der Zentrallaborgruppe setzt sich scheinbar auch bei der Betrachtung der Zeitdauer bis zur PCI in der Gruppe der Patienten mit AMI fort. Bereits beim Blick auf Tab. 17 entsteht jedoch der Eindruck, dass einige wenige Patienten des A-Armes für die durchschnittlich sehr lange Zeitspanne in dieser Gruppe verantwortlich sind (Confounder). Dieses lässt sich mit Hilfe der nachfolgenden Tab. 18 und Tab. 19 verdeutlichen. Hier liegen die Medianwerte der Zeitdauer bis zur PCI in der Schnelltestgruppe unter denen des B-Armes. Die frühe Feststellung eines auffälligen Laborwertes scheint also durchaus in einigen Fällen die Diagnostik beschleunigt zu haben. Bei anderen Patienten dagegen ist sehr viel Zeit bis zur Intervention vergangen. Eventuell hatten der Zeitpunkt und die Art und Weise der Biomarker-Diagnostik hierbei keinen wesentlichen Einfluss auf die fernere Diagnostik.

Die Betrachtung des Geschlechtervergleiches unterstützt diese These. Besonders in der Subgruppe der weiblichen Patienten mit AMI kam es zu teilweise unerklärlich langen Zeitdauern bis zur Durchführung der Koronarangiographie. Das Missverhältnis zwischen den Geschlechtern ist zwar sehr auffällig, auf Grund der geringen Fallzahl bei den Frauen scheint jedoch vor ausgeprägten Schlussfolgerungen Zurückhaltung angebracht, zumal 2 Maximalausprägungen in der Schnelltestgruppe diesen Vergleich ungünstig beeinflussen.

Eine mögliche Ursache der insgesamt ungleich verteilten mittleren Zeitspannen bis zur Durchführung der beweisenden Diagnostik in der Gruppe der AMI-Patienten ergibt sich beim Blick auf deren Ankunftszeiten in der Rettungsstelle, welche zu diesem Zweck retrospektiv analysiert wurden. Patienten der Zentrallaborgruppe mit dokumentierter Zeitangabe der Herzkatheteruntersuchung stellten sich in lediglich 2 Fällen (15,4 %) außerhalb der Kernarbeitszeiten (am Wochenende, an Feiertagen oder an Wochentagen nach 18 Uhr) in der Notaufnahme vor, genauer gesagt abends bzw. nachts an Wochentagen (kein Fall am Wochenende). Dagegen präsentierten sich AMI-Patienten der Schnelltestgruppe gehäuft außerhalb der Kernarbeitszeiten. Von 4 Patienten, welche sich an einem Samstag vorstellten, wurden 2 am selben Tag, die anderen beiden am darauffolgenden Montag einer Koronarangiographie unterzogen. 2 weitere Patienten kamen abends bzw. nachts an Wochentagen in der Rettungsstelle an. Damit wurde knapp die Hälfte der Infarktpatienten des A-Armes initial außerhalb der Kernarbeitszeiten behandelt (46,2 %).

Ein weiterer interessanter Befund dieser retrospektiven Analyse ist, dass 8 von 27 AMI-Patienten (29,6 %, davon 6 des B-Armes) an einem Montag in die Notaufnahme des CBF kamen. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen einer belgischen Registerstudie aus dem Jahr 2014. Über die Dauer von 27 Jahren wurde bei fast 10.000 Patienten ebenfalls der Montag als häufigster Ereignistag eines AMI detektiert (15,3 %) (Collart, Coppieters, Godin, & Leveque, 2014).

4.2.5. Sekundärer Endpunkt: Major Adverse Cardiac Events im Follow-up

Bezüglich dieses sekundären Endpunktes fanden sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen. Sowohl die Quote von Nachbeobachtungen nach 4 Wochen bzw. 6 Monaten als auch die Rate der MACE fielen in beiden Armen sehr ähnlich aus.

Etwas überraschend konnten mehr Patienten für das 2. Follow-up nach 6 Monaten gewonnen werden als für jenes nach 4 Wochen. Dies mag mit der Art und Weise der Kontaktaufnahme verbunden sein. Zu ihrer 1. Nachuntersuchung bekamen die Patienten einen festen Termin, den sie entweder wahrnahmen oder nicht. Das 2. Follow-up erfolgte telefonisch und bot mehr Raum für Flexibilität. War ein Patient nicht zu erreichen, konnten mehrere Versuche oder auch andere Wege der Kontaktaufnahme erfolgen. Teilweise mussten die Daten jedoch retrospektiv und mit einer erheblichen zeitlichen Latenz zum vorgesehenen Datum erhoben werden. Hierauf wird in den Limitationen der Studie näher eingegangen.

Die Rate an unerwünschten Ereignissen im Nachbeobachtungszeitraum zeigte sich für beide Studiengruppen gut vergleichbar. Die schicksalhaften Todesfälle innerhalb der ersten 4 Wochen sind teilweise auf die Schwere des zum Einschluss in die ABADAL-Studie führenden Erstereignisses zurückzuführen. Todesfälle und Myokardinfarkte waren insgesamt etwa ähnlich über beide Patientengruppen verteilt. Eine vergleichbar angelegte schwedische Studie mit 191 Teilnehmern, welche 2005 veröffentlicht wurde, hatte mit den identischen Follow-up-Terminen nach 30 Tagen sowie 6 Monaten ebenfalls festgestellt, dass eine Multimarker-Strategie keinen Vorteil hinsichtlich der Risikostratifizierung von Patienten bietet (Eggers, Oldgren, Nordenskjold, & Lindahl, 2005). Weiterhin sind die Ergebnisse der ABADAL-Studie gut mit denen der bereits zitierten größeren „RATPAC“-Studie vergleichbar. Diese zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden unterschiedlichen Methoden der Biomarkerbestimmung hinsichtlich des Auftretens von MACE (Goodacre et al., 2011).

Insgesamt fällt eine vergleichsweise hohe Anzahl von dokumentierten MACE in beiden Studienarmen auf. Dabei wurden zum Teil auch weniger schwer verlaufende Komplikationen eingeschlossen. Ebenso war es möglich, dass sich Patienten erneut wegen Brustschmerzen oder Dyspnoe in einer Klinik vorstellten, ohne dass sich eine kardiale Ursache dafür fand. So wurde ein 79-jähriger Patient des A-Armes 3 Tage nach seiner Entlassung erneut in der Rettungsstelle des Klinikums vorstellig. Wegen Druck auf der Brust, Angstgefühl und Atemnot hatte er die Feuerwehr verständigt. Der Patient wurde stationär aufgenommen, eine akute Myokardischämie konnte ausgeschlossen werden. Eine 55-jährige Patientin des B-Armes wurde wenige Wochen nach ihrer Entlassung ebenfalls mit rezidivierenden pectanginösen Beschwerden über die Notaufnahme stationär aufgenommen. In der durchgeführten Herzkatheteruntersuchung konnte eine signifikante Koronarstenose ausgeschlossen werden. Diese beiden Beispiele verdeutlichen auch, welche Verunsicherungen und Ängste mit einer thorakalen Beschwerdesituation einhergehen. Nicht immer sind solche Ereignisse im Nachhinein klar von schweren lebensbedrohlichen Zwischenfällen zu unterscheiden, sodass wir uns für eine etwas umfassendere Dokumentation und „sanftere“ Interpretation der vermeintlich mit der ABADAL-Studie zusammenhängenden Ereignisse entschieden. Dieses Vorgehen wurde jedoch stringent für beide Studiengruppen angewandt und bot den Vorteil einer besseren Vergleichbarkeit der beiden Arme.

4. 3. Ergebnisse der Biomarkeranalyse

4.3.1. Zeitdauer bis zur Durchführung und Kenntnisnahme der Schnelltestpanel- und Labordiagnostik

Die Zeitdauer bis zur Durchführung der 1. Biomarker-Diagnostik wurde gut dokumentiert. In der Schnelltestgruppe vergingen bis zu dieser 1. Analyse wenige Minuten mehr als in der Zentrallaborgruppe. Dies könnte mit der etwas aufwendigeren Präanalytik bei der Vorbereitung des Panels in Zusammenhang stehen. Maximale Ausprägungen von mehr als 100 Minuten in beiden Studienarmen könnten auf Dokumentationsfehler hindeuten, bieten aber auch Raum für andere Hypothesen. Bei einem potentiell lebensbedrohlichen Krankheitsbild sind solche langen Zeitspannen vom Eintreffen in der Notaufnahme bis zur richtungsgebenden Labordiagnostik schwer nachzuvollziehen. Möglicherweise kam es auf Grund anderer Notfallpatienten zu Verzögerungen bei der Blutabnahme. Ebenso ist es möglich, dass die akute Beschwerdesituation der ABADAL-Patienten von den behandelnden Ärzten im Sinne einer Triage als weniger gravierend eingeschätzt wurde.

Im weiteren Verlauf wurden die stündlichen Kontrolluntersuchungen solide durchgeführt. Mit nur kleineren Abweichungen kam es zu einer protokollgerechten Analyse in beiden Gruppen.

Überzeugende Daten liefert die Auswertung der Zeitdauer bis zur Kenntnisnahme der Laborparameter. Mit Hilfe des Schnelltestpanels war es möglich, diese Zeitspanne gegenüber der Standarddiagnostik im Zentrallabor um knapp 70 Minuten zu verkürzen. Der Unterschied war auch statistisch hoch signifikant. Hauptsächlich ausschlaggebend dafür war vor allem die kürzere Analysezeit von etwa 15 Minuten im A-Arm. Ein weiterer Grund kann die schnelle Verfügbarkeit der Messergebnisse durch direktes Ablesen gegenüber einer mehrstufigen Informationskette im B-Arm gewesen sein. Auch in den nachfolgenden stündlichen Kontrolluntersuchungen kam es zu ähnlich raschen Ergebnissen in der Schnelltestgruppe. Die Zeitdauer bis zur Kenntnisnahme der Werte konnte gegenüber der Aufnahmemessung teilweise sogar noch optimiert werden. Noch bessere statistische Ergebnisse wurden sicherlich durch Betriebsabläufe in der Notaufnahme verhindert, welche die ständige Präsenz eines Mitarbeiters am Testgerät in vielen Fällen unmöglich machten. Die Daten sind vergleichbar mit denen einer ähnlich angelegten Studie aus dem Jahr 2001 von McCord et al. In dieser Studie dauerte es 24 Minuten (Medianwert) bis zur Kenntnisnahme der Ergebnisse einer POC-Multimarkeranalyse und 71 Minuten in der gegenübergestellten Zentrallaborgruppe (McCord et al., 2001).

Im Vergleich zum A-Arm wurden in der Zentrallaborgruppe der ABADAL-Studie deutlich weniger Zeiten der Kenntnisnahmen von Laborwerten festgehalten. Dies wirkte sich einschränkend auf die Ermittlung der Zeitdauer bis zur beweisenden Diagnostik in dieser Studiengruppe aus.

4.3.2. Ergebnisse der Schnelltestpanel- und Labordiagnostik

Bei der Betrachtung der Anzahl der Messungen in den beiden Studienarmen fällt zunächst auf, dass zum Aufnahmezeitpunkt im A-Arm nur 99 Patienten ausgewertet werden konnten, während im vorherigen Kapitel 4.3.1. alle 100 Patienten der Schnelltestgruppe für die Analyse der Zeitdauer bis zur 1. Messung herangezogen wurden. Dies liegt in der Tatsache begründet, dass bei einem Patienten des A-Armes zwar nachweislich 6 Minuten nach der Aufnahme eine Blutprobe für die im Zentrallabor untersuchten Parameter abgenommen wurde, die Ergebnisse des Panels jedoch nicht in der ABADAL-Patientenakte aufzufinden waren.

Des Weiteren ist das Ungleichgewicht der positiven Troponin-Werte zwischen den beiden Studiengruppen unter allen Patienten zum Aufnahmezeitpunkt auffällig. So stand 14 erhöhten Befunden im B-Arm 1 positiver Wert im A-Arm gegenüber. In den nachfolgenden stündlichen Kontrollen gab es weitere Troponin-Erhöhungen in der Panelgruppe, welche allesamt eine rasche Konsequenz in Form des Abbruches weiterer Labordiagnostik nach sich zogen. Dagegen führte ein positiver Troponin-Befund in der Zentrallaborgruppe deutlich seltener zu einem Ausbleiben weiterer Messungen. Insgesamt war die Adhärenz zur Laborkontrolle nach 4 Stunden im B-Arm sehr hoch und mit jener zum Zeitpunkt nach 1 bzw. 2 Stunden im A-Arm vergleichbar. Dies kann als Beleg für die hohe Evidenz der Troponin-Kontrolle nach 4 Stunden zum damaligen Zeitpunkt gewertet werden (Hamm, 2009). Dagegen wurde nur bei 3 von 5 Patienten des B-Armes eine Kontrolluntersuchung zum Zeitpunkt 8 Stunden nach Erstpräsentation veranlasst. Dies mag zum Teil durch eine über den Behandlungszeitraum hinaus gehende Dauer der maximalen Symptomatik bedingt gewesen sein. In diesen Fällen konnte also bereits nach 4 Stunden sicher ein rule-out erfolgen.

Die Korrelation der erhöhten Troponin-Werte zur späteren Diagnose AMI ergab deutliche Unterschiede zwischen den beiden Analyseverfahren hinsichtlich PPV und Sensitivität. Während die wenigen positiven Troponin-Befunde im A-Arm in hohem Maß tatsächlich mit einem nachgewiesenen AMI einhergingen (in 6 von 7 Fällen, PPV 85,7 %), war die Sensitivität des Schnelltestes mit 46,2 % kaum überzeugend. Diese lag in der Zentrallaborgruppe dagegen bei beachtlichen 92,9 %. Während also in der Schnelltestgruppe 7 Patienten mit AMI Troponin negativ blieben, gab es im B-Arm nur in einem einzigen Fall keinen Troponin-Nachweis in dieser Subgruppe. Dieser Unterschied war ebenso wie die Quote der Detektion des AMI zum Aufnahmezeitpunkt statistisch signifikant. Limitierend wirkt sich bei diesem Vergleich die geringe Fallzahl aus. Zudem muss angefügt werden, dass bei 1 Troponin-positivem Patienten des A-Armes keine Entlassungsdiagnose zugeordnet werden konnte.

Der PPV für Troponin lag in der Zentrallaborgruppe mit 61,9 % unter dem Wert des A-Armes. Dies mag auch durch die vom Zentrallabor vorgegebenen niedrigeren Grenzwerte im B-Arm mit bedingt sein. Möglicherweise reichte die Kontrollzeit von bis zu 4 Stunden im A-Arm nicht aus, um mit dem Schnelltest eine relevante Troponin-Erhöhung im Rahmen eines AMI zu detektieren. Dazu passend fanden sich in dieser Gruppe auch viele ungewöhnlich spät durchgeführte Koronarangiographien.

Über die weiteren Ursachen der niedrigen Sensitivität des Panel-Troponins darf spekuliert werden. Eine mangelhafte Eichung oder Pflege des Testgerätes erscheint theoretisch möglich. Die bessere Sensitivität der CK-MB zur Detektion eines AMI, auch im Vergleich mit dem B-Arm, macht diese Erklärung weniger wahrscheinlich. In der im Kapitel 4.2.3. angeführten Studie von Ng et al. lag der Panel-Grenzwert für cTnI mit 1,0 ng/ml (Sensitivität 100 %) über jenem der ABADAL-Studie (0,4 ng/ml), sodass ein zu hoch gewählter Cut-off ebenfalls kaum ursächlich sein kann (Ng et al., 2001). Vielmehr darf auf der Basis der vorangegangenen Ergebnisse und Überlegungen vermutet werden, dass die Vielschichtigkeit des klinischen Ablaufes für diese niedrige Sensitivität zumindest teilweise verantwortlich sein könnte. Exemplarisch sei an dieser Stelle auf einen 1932 geborenen Patienten des A-Armes verwiesen, welcher 2 Tage nach Ankunft und Aufnahme auf der nephrologischen Station einen STEMI erlitt. Trotz Niereninsuffizienz waren seine Troponin-Werte am Aufnahmetag unauffällig geblieben.

Der Anteil CK-MB-positiver Patienten lag insgesamt um mehr als die Hälfte über jenem der für Troponin-positiven Studienteilnehmer. Zudem fand sich hier eine ausgeglichene Verteilung über die beiden Studienarme. Eine starke Konsequenz im Sinne eines vorzeitigen Abbruches der Labordiagnostik nach einem positiven CK-MB-Befund zeigte sich dagegen nicht. Hieran ist die nachrangige Bedeutung dieses Biomarkers zum Nachweis myokardialer Ischämien bereits zum damaligen Zeitpunkt erkennbar. Ähnliche Beobachtungen können für Myoglobin getroffen werden.

Die CK-MB wurde im Zentrallabor nur in dem Fall einer Überschreitung des oberen Referenzbereiches für die Gesamt-CK bestimmt. Eine isolierte Erhöhung der CK-MB konnte somit in dieser Gruppe nicht erfasst werden. Zudem lagen weniger negative Vergleichswerte vor. Eine Metaanalyse 4 großer klinischer Studien aus dem Jahr 2005 konnte hingegen den guten klinischen Nutzen erhöhter CK-MB-Werte auch bei normalen CK-Werten bezüglich der weiteren Prognose und Risikostratifizierung von Patienten mit AMI belegen (Galla et al., 2006).

Interessanterweise erreichte die CK-MB im A-Arm mit 76,9 % eine bessere Sensitivität bezüglich der Detektion von AMI-Patienten gegenüber Troponin. In der Zentrallaborgruppe fiel dieser Wert ähnlich aus, lag mit 71,4 % jedoch unter dem Troponin-Vergleichswert des B-Armes. Der PPV lag dagegen im A-Arm bei lediglich 43,5 %. Möglicherweise wurde der Grenzwert für CK-MB im Schnelltestpanel zu niedrig gewählt. Allerdings betrug der PPV auch in der Zentrallaborgruppe nur 50,0 %. Auch hier muss die geringe Fallzahl als Einschränkung genannt werden.

Die wenigen Ergebnisse zum Myoglobin besitzen nur geringe Aussagekraft und halten einer umfangreichen Diskussion nicht stand. Ein Vergleich zwischen den beiden Studienarmen ist nicht möglich, da dieser Wert nicht im Zentrallabor untersucht wurde. Die niedrige Sensitivität von 30,8 % unterstreicht den gegenwärtigen obsoleten Status des Myoglobins. Allerdings muss kritisch betont werden, dass für diese Analyse nur Differenzerhöhungen jenseits des oberen Referenzbereiches und keine absoluten Grenzwertüberschreitungen herangezogen wurden. Insgesamt bietet diese Studie nicht die Möglichkeit einer Rehabilitierung des Myoglobin-Wertes, wengleich sein Nutzen zur frühen Risikostratifizierung weiterhin von Vorteil sein könnte (Harrison & Amundson, 2005).

Für die Panelmarker BNP und D-Dimere fand sich insgesamt betrachtet nur eine sehr geringe Dynamik. Bei Aufnahme negative Befunde schlugen kaum in den positiven Bereich um, dasselbe gilt für den entgegengesetzten Fall. Dies kann als ein Beleg für die gute Validität des ABADAL-Schnelltestpanels interpretiert werden. Es zeigt jedoch auch, dass der Nutzen sequentieller Messungen dieser Biomarker nur sehr gering und ein Monitoring wenig sinnvoll ist. Eine wiederholte Messung des D-Dimer-Wertes bei Verdacht auf Lungenembolie findet auch in der aktuellen s2-Leitlinie keinen Eingang (AWMF, 2015). Gleichwohl ist der Vorteil eines schnell verfügbaren D-Dimer- bzw. BNP-Wertes zu Beginn der Diagnostik und Behandlung eines Notfall-Patienten nicht von der Hand zu weisen.

Die niedrige Zahl von Patienten mit Lungenembolie (0) oder Aortendissektion (2) sprechen für eine geringe Spezifität des bei über 40 Patienten erhöhten D-Dimer-Wertes. Diese Beobachtung entspricht der seit langem bekannten wissenschaftlichen Erkenntnis. Die Spezifität des Wertes wird in der Literatur mit unter 50 % angegeben (Hallbach, 2006). Die altersadaptierten Grenzwerte waren zum Zeitpunkt der ABADAL-Studie noch nicht klinisch erprobt (Schouten et al., 2013). Zum Ausschluss der beiden oben genannten Erkrankungen ist der D-Dimer-Wert auf Grund seines hohen NPV von über 95 % aber weiterhin unverzichtbarer wissenschaftlicher Standard (Hallbach, 2006).

Aus Gründen des Umfangs dieser Arbeit wurde der BNP-Wert nicht mit den späteren Entlassungsdiagnosen „Linksherzinsuffizienz“ und „Kardiale Dekompensation“ bzw. auch „Aortenklappenstenose“ oder „Kardiomyopathien“ korreliert. Da dieser Biomarker in der Zentrallaborgruppe nicht standardmäßig erhoben wurde, fehlte zudem die Vergleichsgrundlage zwischen den beiden Studienarmen. Insgesamt verließen 12 Patienten die stationäre Behandlung mit einer der o.g. Diagnosen. Der PPV des BNPs beträgt laut Literatur über 90 % (A. Maisel, 2002; Silver et al., 2004). Deshalb lässt sich mutmaßen, dass bei vielen dieser Patienten eine begleitende Herzinsuffizienz vorhanden war. Erhöhte BNP-Werte sollten deshalb Anlass für eine erhöhte Aufmerksamkeit der behandelnden Ärzte sein, um die differenzierte Ursache des kardialen Stresses demaskieren zu können. Bei den BNP-negativen Patienten der ABADAL-Studie existierte eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz. Der NPV beträgt hier laut Literatur 90 % (McCullough, 2002).

4. 4. Weitere Ergebnisse der ABADAL-Studie

Nur $\frac{2}{3}$ der Patienten mit AMI erhielten die leitliniengerechte kausale Therapie in Form von ASS und Heparin. Dies ist möglicherweise ein Hinweis auf eine erst sehr spät, zum Beispiel im Rahmen der PCI, festgestellte Diagnose. Einschränkend muss erneut auf die geringe Patientenzahl dieser Subpopulation sowie mögliche Fehler bei der Dokumentation oder Codierung hingewiesen werden. Eine symptomatische Behandlung mittels Morphin erfolgte häufiger bei Infarktpatienten und gibt Hinweise auf zum Teil schwerwiegende Symptome.

Erwartungsgemäß erhöhte sich die Anzahl der eingenommenen Medikamente der Patienten zum Entlassungszeitpunkt. Es wurden nun mehr Studienteilnehmer auf Clopidogrel, ASS und Statine eingestellt. Im Falle der beiden letztgenannten Substanzen bestand bereits bei der Aufnahme ein leichtes Ungleichgewicht zwischen den beiden Studiengruppen. Nun wurden sogar signifikant mehr Patienten des B-Armes mit ASS und einem Cholesterinsenker im Vergleich zur Schnelltestgruppe entlassen. Neben einer adäquaten Blutdrucksenkung haben sich die Hemmung der Thrombozytenaggregation sowie die Lipidsenkung als effektive Prognose-verbessernde Maßnahmen bei KHK-Patienten erwiesen (AWMF, 2016).

4. 5. Limitationen und Schlussfolgerung der Studie

Ein Manko der Studie besteht in der nicht erreichten Fallzahl von Patienten. Die angestrebte Stichprobengröße von 221 Patienten wurde mit 197 verpasst. Ohnehin beruhte diese Zielgröße auf der Annahme einer Verkürzung der stationären Verweildauer durch den Schnelltest auf 3,6 Tage. Dieses Ziel wurde ebenfalls deutlich verfehlt. Somit muss die notwendige Power der gesamten Studie in Frage gestellt werden. Die zur Berechnung herangezogene Diagnose „Instabile Angina pectoris“ war zwar insgesamt die häufigste Entlassungsdiagnose bei ABADAL-Patienten, jedoch wurden 7 von 10 Teilnehmern der Studie mit einer anderen Hauptdiagnose entlassen. Dies führte zu einer nicht vorhergesehenen Verlängerung der durchschnittlichen stationären Verweildauer. Auch muss kritisch festgehalten werden, dass nur ein Bruchteil der Patienten mit laborchemisch ausgeschlossener akuter Myokardischämie oder akuter Lungenembolie tatsächlich aus der Rettungsstelle entlassen wurde. Ng et al. hatten bereits 2001 gezeigt, dass es möglich und sicher war, 90 % der Patienten mit unauffälligen Laborwerten und nicht-suspektem EKG innerhalb von 90 Minuten aus der Notaufnahme zu entlassen. Binnen 30 Tagen nach Entlassung kam es dabei in lediglich 0,2 % der Fälle zu einer erneuten Hospitalisation wegen eines AMIs (Ng et al., 2001). Sicherheitsgedanken, besonders der jüngeren Assistenzärzte außerhalb der Kernarbeitszeiten und gegebenenfalls ohne Möglichkeit einer fachärztlichen Rücksprache, als potentielle Ursache für die hohe Anzahl stationär aufgenommener Patienten, wurden bereits an anderer Stelle dieser Arbeit thematisiert.

Eine weitere Eigenkritik betrifft die Dauer der Studie und deren verzögerte Auswertung. Der Autor dieser Dissertation übernahm die Arbeit im Februar 2010 von einer anderen Doktorandin nach zwischenzeitlicher Unterbrechung. Zu diesem Zeitpunkt war der Einschluss von Patienten bereits seit fast einem Jahr abgeschlossen. Auch wechselten die mit der Betreuung der ABADAL-Studie beauftragten Studienschwestern. Dies hatte zur Folge, dass einige 6-Monats-Follow-up-Termine nicht eingehalten werden konnten und nachgeholt werden mussten. Dieses Vorgehen führte mitunter zu Schwierigkeiten in der Kontaktaufnahme und Ungenauigkeiten bei der sicheren Datierung von Zwischenfällen. Des Weiteren mussten andere Studiendaten für die Auswertung retrospektiv komplettiert werden. Dieses Vorgehen war auf Grund der zeitlichen Latenz erschwert und teilweise nur bedingt möglich. So ließen sich z.B. 1 Entlassungsdiagnose sowie das Datum 1 PCI im Nachhinein nicht mehr nachvollziehen. Nicht zuletzt haben organisatorische Abläufe bei der Analyse der Studienergebnisse zu einer langen zeitlichen Verzögerung geführt. Dies verschiebt den Blick auf die vorliegende Untersuchung gewissermaßen in Richtung einer „historischen Perspektive“. In Zeiten stetig wachsenden Wissens und rascher Zunahme wissenschaftlicher Erkenntnis teilt die ABADAL-Studie dieses Problem mit einer Vielzahl anderer Arbeiten.

Durch die wechselnden Dienste von Ärzten in der Rettungsstelle entstand außerdem eine gewisse Diskontinuität in der Durchführung der Studie. So lassen sich möglicherweise einige Mängel in der Dokumentation hierauf zurückführen. Beispielsweise fehlen bei 1 Patienten des A-Armes die Ergebnisse der Schnelltestpanel-Messung vollkommen. Ebenso wurden einzelne EKG-Befunde nicht dokumentiert. Ein weiteres Beispiel ist die geringe Anzahl auswertbarer Kenntnisnahme-Zeiten von Laborbefunden in der Schnelltestgruppe. Dieses Problem war bereits im Vorfeld der Studie bekannt. Nicht zu unterschätzen ist bei aller Selbstkritik die Schwierigkeit der fehlerfreien Durchführung einer klinischen Studie unter den Bedingungen des oftmals hektischen Ablaufs in einer universitären Rettungsstelle.

Insgesamt war mit der ABADAL-Studie ein außerordentlich hoher Arbeits- und Dokumentationsaufwand verbunden. Allerdings wurde bspw. der unmittelbare Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht festgehalten. Aus diesem Grund wurde die Zeitdauer bis zur Durchführung der Koronarangiographie bzw. der CT als Surrogatparameter herangezogen. Mit diesem Vorgehen ging jedoch wie beschrieben eine gewisse Unschärfe einher.

Methodische Ungenauigkeiten entstanden auch beim Vergleichspunkt Übereinstimmung der Diagnosen. Die Verdachtsdiagnosen wurden unmittelbar klinisch gestellt. Die Hauptdiagnosen bei Entlassung dagegen resultieren aus einem differenzierten Codierungsverfahren. Diese 2 grundsätzlich verschiedenen Verfahren verkomplizierten teilweise den direkten Vergleich. Eine Ausnahme bildete die gut nachvollziehbare Diagnose „AMI“. Die Einteilung in Kategorien, wie sie in dieser Arbeit erfolgte, diente dem Zweck, eine gute Vergleichbarkeit zwischen den beiden Studiengruppen herzustellen. Möglicherweise hätte eine rein dichotome Gegenüberstellung bei den einzelnen Patienten im Sinne von „Diagnose richtig“ oder „Diagnose falsch“ Vorteile für die Darstellung und Nachvollziehbarkeit der Ergebnisse mit sich gebracht. Retrospektiv war diese Idee jedoch nicht mehr umsetzbar.

Das Ergebnis des Troponin-I-Schnelltestes bei Patienten des B-Armes wurde nicht gesondert auf den standardisierten Auswertungsbögen erfasst und fand somit keinen Eingang in die ABADAL-Datenbank. Somit war eine Berechnung von Sensitivität und PPV dieses Testes nicht möglich. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten der Schnelltestpanel- und Labordiagnostik muss im Nachhinein eingeräumt werden, dass diese Parameter eventuell hilfreich zur Einordnung der Ergebnisse gewesen wären.

Die ABADAL-Studie spiegelt die Komplexität und Vielseitigkeit der klinischen Behandlung von Patienten mit akutem Brustschmerz wider. Der stetig wachsenden Bedeutung der Biomarker-Diagnostik auf diesem Gebiet wurde mit dem Einsatz eines innovativen Schnelltestpanels Rechnung getragen. In einem homogen ausbalancierten Patientengut vermochte diese Multimarkeranalytik gegenüber der Standard-Zentrallabor-Diagnostik nicht über einzelne positive Ansätze hinauszukommen. Um die Vorteile einer schnell verfügbaren POC-Diagnostik für die Patienten auszubauen, sollten weiterführende klinische Studien auf der Basis der neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse zum hs-cTn erfolgen.

Literaturverzeichnis

- Adult Treatment Panel III. (2001). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285(19), 2486-2497.
- Ambepityia, G., Kopelman, P. G., Ingram, D., Swash, M., Mills, P. G., & Timmis, A. D. (1990). Exertional myocardial ischemia in diabetes: A quantitative analysis of anginal perceptual threshold and the influence of autonomic function. *Journal of the American College of Cardiology*, 15(1), 72-77. doi:10.1016/0735-1097(90)90178-r
- Antman, E. M., Cohen, M., Bernink, P. J., McCabe, C. H., Horacek, T., Papuchis, G., Mautner, B., Corbalan, R., Radley, D., & Braunwald, E. (2000). The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*, 284(7), 835-842.
- Apple, F. S. (2009). A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clinical Chemistry*, 55(7), 1303-1306. doi:10.1373/clinchem.2009.128363
- Apple, F. S., Christenson, R. H., Valdes, R., Jr., Andriak, A. J., Berg, A., Duh, S. H., Feng, Y. J., Jortani, S. A., Johnson, N. A., Koplen, B., Mascotti, K., & Wu, A. H. (1999). Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction. *Clinical Chemistry*, 45(2), 199-205.
- Apple, F. S., Sharkey, S. W., Falahati, A., Murakami, M., Mitha, N., & Christensen, D. (1998). Assessment of left ventricular function using serum cardiac troponin I measurements following myocardial infarction. *Clinica Chimica Acta*, 272(1), 59-67.
- Athamneh, H., Basnawi, A., & Siler-Fisher, A. (2013). CKMB and acute myocardial infarction in the emergency department. *Journal of Emergency Medicine*, 45(4), 617-618. doi:10.1016/j.jemermed.2013.01.031
- AWMF (2015). *Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie*. Verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002l_S2k_VTE_2016-01.pdf [24.07.2018].
- AWMF (2016). *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK Langfassung*. Verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-004l_S3_KHK_2016-02.pdf [25.07.2018].
- Bassand, J. P., Hamm, C. W., Ardissino, D., Boersma, E., Budaj, A., Fernandez-Aviles, F., Fox, K. A., Hasdai, D., Ohman, E. M., Wallentin, L., & Wijns, W. (2007). Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *European Heart Journal*, 28(13), 1598-1660. doi:10.1093/eurheartj/ehm161

- Bingisser, R., Cairns, C., Christ, M., Hausfater, P., Lindahl, B., Mair, J., Panteghini, M., Price, C., & Venge, P. (2012). Cardiac troponin: a critical review of the case for point-of-care testing in the ED. *American Journal of Emergency Medicine*, *30*(8), 1639-1649. doi:10.1016/j.ajem.2012.03.004
- Body, R., Carley, S., McDowell, G., Jaffe, A. S., France, M., Cruickshank, K., Wibberley, C., Nuttall, M., & Mackway-Jones, K. (2011). Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *Journal of the American College of Cardiology*, *58*(13), 1332-1339. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.026
- Canto, J. G., Fincher, C., Kiefe, C. I., Allison, J. J., Li, Q., Funkhouser, E., Centor, R. M., Selker, H. P., & Weissman, N. W. (2002). Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *American Journal of Cardiology*, *90*(3), 248-253.
- Canto, J. G., Shlipak, M. G., Rogers, W. J., Malmgren, J. A., Frederick, P. D., Lambrew, C. T., Ornato, J. P., Barron, H. V., & Kiefe, C. I. (2000). Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA*, *283*(24), 3223-3229.
- Collart, P., Coppieters, Y., Godin, I., & Leveque, A. (2014). Day-of-the-week variations in myocardial infarction onset over a 27-year period: the importance of age and other risk factors. *American Journal of Emergency Medicine*, *32*(6), 558-562. doi:10.1016/j.ajem.2014.02.012
- Collinson, P. O., John, C., Lynch, S., Rao, A., Canepa-Anson, R., Carson, E., & Cramp, D. (2004). A prospective randomized controlled trial of point-of-care testing on the coronary care unit. *Annals of Clinical Biochemistry*, *41*(Pt 5), 397-404. doi:10.1258/0004563041731547
- Diercks, D. B., Peacock, W. F., Hiestand, B. C., Chen, A. Y., Pollack, C. V., Jr., Kirk, J. D., Smith, S. C., Jr., Gibler, W. B., Ohman, E. M., Blomkalns, A. L., Newby, L. K., Hochman, J. S., Peterson, E. D., & Roe, M. T. (2006). Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *American Journal of Cardiology*, *97*(4), 437-442. doi:10.1016/j.amjcard.2005.09.073
- Dixon, W. C. t., Wang, T. Y., Dai, D., Shunk, K. A., Peterson, E. D., & Roe, M. T. (2008). Anatomic distribution of the culprit lesion in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: findings from the National Cardiovascular Data Registry. *Journal of the American College of Cardiology*, *52*(16), 1347-1348. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.029
- Eggers, K. M., Oldgren, J., Nordenskjold, A., & Lindahl, B. (2004). Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *American Heart Journal*, *148*(4), 574-581. doi:10.1016/j.ahj.2004.04.030

- Eggers, K. M., Oldgren, J., Nordenskjold, A., & Lindahl, B. (2005). Combining different biochemical markers of myocardial ischemia does not improve risk stratification in chest pain patients compared to troponin I alone. *Coronary Artery Disease*, *16*(5), 315-319.
- Erbel, R., Aboyans, V., Boileau, C., Bossone, E., Bartolomeo, R. D., Eggebrecht, H., Evangelista, A., Falk, V., Frank, H., Gaemperli, O., Grabenwoger, M., Haverich, A., Iung, B., Manolis, A. J., Meijboom, F., Nienaber, C. A., Roffi, M., Rousseau, H., Sechtem, U., Sirnes, P. A., Allmen, R. S., & Vrints, C. J. (2014). 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, *35*(41), 2873-2926. doi:10.1093/eurheartj/ehu281
- Ford, I., Murray, H., McCowan, C., & Packard, C. J. (2016). Long-Term Safety and Efficacy of Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Statin Therapy: 20-Year Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, *133*(11), 1073-1080. doi:10.1161/circulationaha.115.019014
- Gaggin, H. K., & Januzzi, J. L., Jr. (2013). Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochimica et Biophysica Acta*, *1832*(12), 2442-2450. doi:10.1016/j.bbadis.2012.12.014
- Galla, J. M., Mahaffey, K. W., Sapp, S. K., Alexander, J. H., Roe, M. T., Ohman, E. M., Granger, C. B., Armstrong, P. W., Harrington, R. A., White, H. D., Simoons, M. L., Newby, L. K., Califf, R. M., & Topol, E. J. (2006). Elevated creatine kinase-MB with normal creatine kinase predicts worse outcomes in patients with acute coronary syndromes: results from 4 large clinical trials. *American Heart Journal*, *151*(1), 16-24. doi:10.1016/j.ahj.2005.01.045
- GBE-Bund (2013). *MONICA/KORA-Herzinfarktregister Augsburg*. Verfügbar unter http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gastg&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=6770::Herzinfarkt [18.02.2017].
- Geldmacher, H., Biller, H., Herbst, A., Urbanski, K., Allison, M., Buist, A. S., Hohlfeld, J. M., & Welte, T. (2008). The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, *133*(50), 2609-2614. doi:10.1055/s-0028-1105858
- Geller, J. C., Cassens, S., Brosz, M., Keil, U., Bernarding, J., Kropf, S., Bierwirth, R. A., Lippmann-Grob, B., Schultheiss, H. P., Schluter, K., & Pels, K. (2007). Achievement of guideline-defined treatment goals in primary care: the German Coronary Risk Management (CoRiMa) study. *European Heart Journal*, *28*(24), 3051-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehm520

- Goodacre, S. W., Bradburn, M., Cross, E., Collinson, P., Gray, A., Hall, A. S.; RATPAC Research Team (2011). The Randomised Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac Markers (RATPAC) trial: a randomised controlled trial of point-of-care cardiac markers in the emergency department. *Heart*, 97(3), 190-196. doi:10.1136/hrt.2010.203166
- Grani, C., Senn, O., Bischof, M., Cippa, P. E., Hauffe, T., Zimmerli, L., Battegay, E., & Franzen, D. (2015). Diagnostic performance of reproducible chest wall tenderness to rule out acute coronary syndrome in acute chest pain: a prospective diagnostic study. *BMJ Open*, 5(1), e007442. doi:10.1136/bmjopen-2014-007442
- Hahn, J. M. (2010). *Checkliste Innere Medizin* (6. Auflage, S. 169-172). Stuttgart: Georg Thieme.
- Hallbach, J. (2006). *Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg* (2. Auflage, S. 471). Stuttgart, New York (NY): Georg Thieme.
- Hamm, C. W. (2009). Kommentar zu den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnose und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS). *Der Kardiologe*, 3(2), 81-100. doi:10.1007/s12181-009-0177-2
- Hamm, C. W., Bassand, J. P., Agewall, S., Bax, J., Boersma, E., Bueno, H., Caso, P., Dudek, D., Gielen, S., Huber, K., Ohman, M., Petrie, M. C., Sonntag, F., Uva, M. S., Storey, R. F., Wijns, W., Zahger, D.; ESC Committee for Practice Guidelines (2011). 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). *European Heart Journal*, 32(23), 2999-3054. doi:10.1093/eurheartj/ehr236
- Harrison, A., & Amundson, S. (2005). Evaluation and management of the acutely dyspneic patient: the role of biomarkers. *The American Journal of Emergency Medicine*, 23(3), 371-378. doi:10.1016/j.ajem.2005.02.017
- Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., Caforio, A. L. P., Crea, F., Goudevenos, J. A., Halvorsen, S., Hindricks, G., Kastrati, A., Lenzen, M. J., Prescott, E., Roffi, M., Valgimigli, M., Varenhorst, C., Vranckx, P., & Widimsky, P (2018). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 39(2), 119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
- Jaffe, A. S., Vasile, V. C., Milone, M., Saenger, A. K., Olson, K. N., & Apple, F. S. (2011). Diseased skeletal muscle: a noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(17), 1819-1824. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.026

- Jansen, D. E., Corbett, J. R., Wolfe, C. L., Lewis, S. E., Gabliani, G., Filipchuk, N., Redish, G., Parkey, R. W., Buja, L. M., & Jaffe, A. S. (1985). Quantification of myocardial infarction: a comparison of single photon-emission computed tomography with pyrophosphate to serial plasma MB-creatine kinase measurements. *Circulation*, *72*(2), 327-333.
- Kagen, L. J. (1973). Myoglobin: biochemical, physiological and clinical aspects. *Columbia University Press*.
- Kähler, J. (2009). Leitsymptome Kardiologie. In K. Arasteh, H.-W. Baenkler, & C. Bieber (Hrsg.), *Innere Medizin* (2. Auflage, S. 18-20). Stuttgart: Georg Thieme.
- Klocke, F. J., Copley, D. P., Krawczyk, J. A., & Reichlin, M. (1982). Rapid renal clearance of immunoreactive canine plasma myoglobin. *Circulation*, *65*(7), 1522-1528.
- Konstantinides, S. V., Torbicki, A., Agnelli, G., Danchin, N., Fitzmaurice, D., Galie, N., Gibbs, J. S., Huisman, M. V., Humbert, M., Kucher, N., Lang, I., Lankeit, M., Lekakis, J., Maack, C., Mayer, E., Meneveau, N., Perrier, A., Pruszczyk, P., Rasmussen, L. H., Schindler, T. H., Svitil, P., Vonk Noordegraaf, A., Zamorano, J. L., & Zompatori, M. (2014). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*, *35*(43), 3033-3069, 3069a-3069k. doi:10.1093/eurheartj/ehu283
- Kontos, M. C., Diercks, D. B., & Kirk, J. D. (2010). Emergency department and office-based evaluation of patients with chest pain. *Mayo Clinic Proceedings*, *85*(3), 284-299. doi:10.4065/mcp.2009.0560
- Linke, W. A., & Pfitzer, G. (2005). Kontraktionsmechanismen. In R. F. Schmidt, F. Lang, & G. Thews† (Hrsg.), *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie* (S. 116-143). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Lloyd-Jones, D., Adams, R. J., Brown, T. M., Carnethon, M., Dai, S., De Simone, G., Ferguson, T. B., Ford, E., Furie, K., Gillespie, C., Go, A., Greenlund, K., Haase, N., Hailpern, S., Ho, P. M., Howard, V., Kissela, B., Kittner, S., Lackland, D., Lisabeth, L., Marelli, A., McDermott, M. M., Meigs, J., Mozaffarian, D., Mussolino, M., Nichol, G., Roger, V. L., Rosamond, W., Sacco, R., Sorlie, P., Roger, V. L., Thom, T., Wasserthiel-Smoller, S., Wong, N. D., Wylie-Rosett, J.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2010). Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, *121*(7), e46-e215. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667
- Maisel, A. (2002). B-type natriuretic peptide measurements in diagnosing congestive heart failure in the dyspneic emergency department patient. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, *3 Suppl 4*, S10-17.

- Maisel, A. S., Krishnaswamy, P., Nowak, R. M., McCord, J., Hollander, J. E., Duc, P., Omland, T., Storrow, A. B., Abraham, W. T., Wu, A. H., Clopton, P., Steg, P. G., Westheim, A., Knudsen, C. W., Perez, A., Kazanegra, R., Herrmann, H. C., & McCullough, P. A. (2002). Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *New England Journal of Medicine*, *347*(3), 161-167. doi:10.1056/NEJMoa020233
- Matetzky, S., Freimark, D., Feinberg, M. S., Novikov, I., Rath, S., Rabinowitz, B., Kaplinsky, E., & Hod, H. (1999). Acute myocardial infarction with isolated ST-segment elevation in posterior chest leads V7-9: "hidden" ST-segment elevations revealing acute posterior infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, *34*(3), 748-753.
- McCord, J., Nowak, R. M., McCullough, P. A., Foreback, C., Borzak, S., Tokarski, G., Tomlanovich, M. C., Jacobsen, G., & Weaver, W. D. (2001). Ninety-minute exclusion of acute myocardial infarction by use of quantitative point-of-care testing of myoglobin and troponin I. *Circulation*, *104*(13), 1483-1488.
- McCullough, P. A. (2002). B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Judgment in Emergency Diagnosis of Heart Failure: Analysis From Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation*, *106*(4), 416-422. doi:10.1161/01.Cir.0000025242.79963.4c
- Mockel, M., Searle, J., Muller, R., Slagman, A., Storchmann, H., Oestereich, P., Wyrwich, W., Ale-Abaei, A., Vollert, J. O., Koch, M., & Somasundaram, R. (2013). Chief complaints in medical emergencies: do they relate to underlying disease and outcome? The Charite Emergency Medicine Study (CHARITEM). *European Journal of Emergency Medicine*, *20*(2), 103-108. doi:10.1097/MEJ.0b013e328351e609
- Mueller, C. (2014). Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *European Heart Journal*, *35*(9), 552-556. doi:10.1093/eurheartj/ehf530
- Newby, L. K., Storrow, A. B., Gibler, W. B., Garvey, J. L., Tucker, J. F., Kaplan, A. L., Schreiber, D. H., Tuttle, R. H., McNulty, S. E., & Ohman, E. M. (2001). Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: The chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I (CHECKMATE) study. *Circulation*, *103*(14), 1832-1837.
- Ng, S. M., Krishnaswamy, P., Morrissey, R., Clopton, P., Fitzgerald, R., & Maisel, A. S. (2001). Ninety-minute accelerated critical pathway for chest pain evaluation. *American Journal of Cardiology*, *88*(6), 611-617.

- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., Gonzalez-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., van der Meer, P.; ESC Scientific Document Group (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 37(27), 2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
- Post, F., & Munzel, T. (2010). Acute coronary syndrome. A diffuse diagnosis. *Der Internist*, 51(8), 953-954, 956-958, 960-952. doi:10.1007/s00108-009-2536-2
- Puelacher, C., Hillinger, P., Wagener, M., & Mueller, C. (2015). Use of Cardiac Biomarkers for the Diagnosis of Myocardial Infarction and Heart Failure. *Austrian Journal of Cardiology*, 22(5-6), 124-128.
- Reichlin, T., Schindler, C., Drexler, B., Twerenbold, R., Reiter, M., Zellweger, C., Moehring, B., Ziller, R., Hoeller, R., Rubini Gimenez, M., Haaf, P., Potocki, M., Wildi, K., Balmelli, C., Freese, M., Stelzig, C., Freidank, H., Osswald, S., & Mueller, C. (2012). One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Archives of Internal Medicine*, 172(16), 1211-1218. doi:10.1001/archinternmed.2012.3698
- Reichlin, T., Twerenbold, R., Reiter, M., Steuer, S., Bassetti, S., Balmelli, C., Winkler, K., Kurz, S., Stelzig, C., Freese, M., Drexler, B., Haaf, P., Zellweger, C., Osswald, S., & Mueller, C. (2012). Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *American Journal of Medicine*, 125(12), 1205-1213 e1201. doi:10.1016/j.amjmed.2012.07.015
- Rittoo, D., Jones, A., Lecky, B., & Neithercut, D. (2014). Elevation of cardiac troponin T, but not cardiac troponin I, in patients with neuromuscular diseases: implications for the diagnosis of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(22), 2411-2420. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.027
- Robert-Koch-Institut (Hrsg.) (2011). *Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009"*. Berlin: Robert-Koch-Institut
- Roberts, R., Henry, P. D., & Sobel, B. E. (1975). An improved basis for enzymatic estimation of infarct size. *Circulation*, 52(5), 743-754.

- Roffi, M., Patrono, C., Collet, J. P., Mueller, C., Valgimigli, M., Andreotti, F., Bax, J. J., Borger, M. A., Brotons, C., Chew, D. P., Gencer, B., Hasenfuss, G., Kjeldsen, K., Lancellotti, P., Landmesser, U., Mehilli, J., Mukherjee, D., Storey, R. F., Windecker, S.; ESC Scientific Document Group (2016). 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 37(3), 267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320
- Saenger, A. K., & Jaffe, A. S. (2008). Requiem for a heavyweight: the demise of creatine kinase-MB. *Circulation*, 118(21), 2200-2206. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773218
- Savonitto, S., Ardissino, D., Granger, C. B., Morando, G., Prando, M. D., Mafrici, A., Cavallini, C., Melandri, G., Thompson, T. D., Vahanian, A., Ohman, E. M., Califf, R. M., Van de Werf, F., & Topol, E. J. (1999). Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA*, 281(8), 707-713.
- Schouten, H. J., Geersing, G. J., Koek, H. L., Zuithoff, N. P., Janssen, K. J., Douma, R. A., van Delden, J. J., Moons, K. G., & Reitsma, J. B. (2013). Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 346, f2492. doi:10.1136/bmj.f2492
- Silver, M. A., Maisel, A., Yancy, C. W., McCullough, P. A., Burnett, J. C., Jr., Francis, G. S., Mehra, M. R., Peacock IV, W. F., Fonarow, G., Gibler, W. B., Morrow, D. A., & Hollander, J. (2004). BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congestive Heart Failure*, 10(5 Suppl 3), 1-30.
- Statistisches Bundesamt (Hrsg.) (2010). *Todesursachen in Deutschland 2009*. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt.
- Steg, P. G., James, S. K., Atar, D., Badano, L. P., Blomstrom-Lundqvist, C., Borger, M. A., Di Mario, C., Dickstein, K., Ducrocq, G., Fernandez-Aviles, F., Gershlick, A. H., Giannuzzi, P., Halvorsen, S., Huber, K., Juni, P., Kastrati, A., Knuuti, J., Lenzen, M. J., Mahaffey, K. W., Valgimigli, M., van 't Hof, A., Widimsky, P., Zahger, D. (2012). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 33(20), 2569-2619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215
- Suzuki, T., Distanto, A., Zizza, A., Trimarchi, S., Villani, M., Salerno Uriarte, J. A., De Luca Tupputi Schinosa, L., Renzulli, A., Sabino, F., Nowak, R., Birkhahn, R., Hollander, J. E., Counselman, F., Vijayendran, R., Bossone, E., & Eagle, K.; IRAD-Bio Investigators (2009). Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer: the International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio) experience. *Circulation*, 119(20), 2702-2707. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.833004

- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., & White, H. D.; ESC Scientific Document Group (2019). Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*, *40*(3), 237-269. doi:10.1093/eurheartj/ehy462
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Simoons, M. L., Chaitman, B. R., & White, H. D.; the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ ACCF/ AHA/ WHF Task Force for Universal Definition of Myocardial Infarction (2012). Third universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, *60*(16), 1581-1598. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.001
- Thygesen, K., Mair, J., Giannitsis, E., Mueller, C., Lindahl, B., Blankenberg, S., Huber, K., Plebani, M., Biasucci, L. M., Tubaro, M., Collinson, P., Venge, P., Hasin, Y., Galvani, M., Koenig, W., Hamm, C., Alpert, J. S., Katus, H., & Jaffe, A. S.; the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care (2012). How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *European Heart Journal*, *33*(18), 2252-2257. doi:10.1093/eurheartj/ehs154
- Thygesen, K., Mair, J., Katus, H., Plebani, M., Venge, P., Collinson, P., Lindahl, B., Giannitsis, E., Hasin, Y., Galvani, M., Tubaro, M., Alpert, J. S., Biasucci, L. M., Koenig, W., Mueller, C., Huber, K., Hamm, C., & Jaffe, A. S.; the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care (2010). Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *European Heart Journal*, *31*(18), 2197-2204. doi:10.1093/eurheartj/ehq251
- Twerenbold, R., Wildi, K., Jaeger, C., Gimenez, M. R., Reiter, M., Reichlin, T., Walukiewicz, A., Gugala, M., Krivoshei, L., Marti, N., Moreno Weidmann, Z., Hillinger, P., Puelacher, C., Rentsch, K., Honegger, U., Schumacher, C., Zurbriggen, F., Freese, M., Stelzig, C., Campodarve, I., Bassetti, S., Osswald, S., & Mueller, C. (2015). Optimal Cutoff Levels of More Sensitive Cardiac Troponin Assays for the Early Diagnosis of Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation*, *131*(23), 2041-2050. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014245
- Wagner, G. S., Bahit, M. C., Criger, D., de Luna, A. B., Chaitman, B., Clemmensen, P., Klootwijk, P., Marcus, F. I., Pahlm, O., & Ohman, M. (2000). Moving toward a new definition of acute myocardial infarction for the 21st century: status of the ESC/ACC consensus conference. European Society of Cardiology and American College of Cardiology. *Journal of Electrocardiology*, *33* Suppl, 57-59.
- Wang, T. Y., Zhang, M., Fu, Y., Armstrong, P. W., Newby, L. K., Gibson, C. M., Moliterno, D. J., Van de Werf, F., White, H. D., Harrington, R. A., & Roe, M. T. (2009). Incidence, distribution, and prognostic impact of occluded culprit arteries among patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes undergoing diagnostic angiography. *American Heart Journal*, *157*(4), 716-723. doi:10.1016/j.ahj.2009.01.004

- Wens, S. C., Schaaf, G. J., Michels, M., Kruijshaar, M. E., van Gestel, T. J., In 't Groen, S., Pijnenburg, J., Dekkers, D. H., Demmers, J. A., Verdijk, L. B., Brusse, E., van Schaik, R. H., van der Ploeg, A. T., van Doorn, P. A., & Pijnappel, W. W. (2016). Elevated Plasma Cardiac Troponin T Levels Caused by Skeletal Muscle Damage in Pompe Disease. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 9(1), 6-13. doi:10.1161/circgenetics.115.001322
- WHO (Hrsg.) (2000). *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Genf: WHO.
- Wiesner, G., Grimm, J., & Bittner, E. (2002). Vorausberechnungen des Herzinfarktgeschehens in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 45(5), 438-445. doi:10.1007/s00103-002-0405-4
- Wong, C. K., & White, H. D. (2012). Patients with circumflex occlusions miss out on reperfusion: how to recognize and manage them. *Current Opinion in Cardiology*, 27(4), 327-330. doi:10.1097/HCO.0b013e32835482b7
- Wong, N. D., Lopez, V. A., L'Italien, G., Chen, R., Kline, S. E., & Franklin, S. S. (2007). Inadequate control of hypertension in US adults with cardiovascular disease comorbidities in 2003-2004. *Archives of Internal Medicine*, 167(22), 2431-2436. doi:10.1001/archinte.167.22.2431
- Yetgin, G. O., Aydin, S. A., Koksall, O., Ozdemir, F., Mert, D. K., & Torun, G. (2014). Clinical probability and risk analysis of patients with suspected pulmonary embolism. *World Journal of Emergency Medicine*, 5(4), 264-269. doi:10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2014.04.004
- Zimmerman, J., Fromm, R., Meyer, D., Boudreaux, A., Wun, C. C., Smalling, R., Davis, B., Habib, G., & Roberts, R. (1999). Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation*, 99(13), 1671-1677.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Hannes Nietz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Multimarkeranalytik im Vergleich zur Standardlabordiagnostik bei Patienten mit der Differentialdiagnose akuter Brustschmerz/ akute Dyspnoe bei Diabetikern, eine randomisierte prospektive Untersuchung – Klinische Auswirkungen in der Akutsituation und im Langzeitverlauf“ 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) 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. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Datum

Unterschrift

Tabellarischer Lebenslauf

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

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

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn PD Dr. med. Klaus Pels und Herrn Dr. med. Matthias Koch für die Überlassung des Themas. Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Pels für die langjährige ausdauernde Betreuung über verschiedene Stationen des Lebens hinweg bedanken, ich weiß das überaus zu schätzen und bleibe stets dankbar mit Ihnen verbunden.

Ein herzlicher Dank geht an alle ärztlichen und nicht-ärztlichen Kollegen der Rettungsstelle des CBF der Charité für die aufwendige und umsichtige Patientenbetreuung sowie das fleißige Sammeln vieler Daten. Stellvertretend sei an dieser Stelle der Ärztliche Leiter der Rettungsstelle Herr Prof. Dr. med. Rajan Somasundaram genannt.

Ich danke dem Team der kardiologischen Study Nurses, die mich hilfsbereit und freundlich in Ihren Räumlichkeiten mitarbeiten ließen und stets mit einem guten Rat zur Seite standen.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Mathias Brosz bedanken. Ohne Ihre ausdauernde statistische Unterstützung wäre diese Arbeit wohl nicht zu Stande gekommen. Ihre hilfsbereite Art hat mir tief imponiert, viele Ideen haben diese Dissertation ungemein bereichert. Mit Ihrem gewissenhaften Enthusiasmus, verbunden mit überaus herzlicher Menschlichkeit, waren Sie mir ein großes wissenschaftliches und persönliches Vorbild.

Ein lieber Dank geht an Frau Dr. med. Gundula Göbel, die mir in meiner 2-jährigen Ausbildungszeit in ihrer Praxis nicht nur medizinisches Wissen und menschliche Werte vermittelt hat, sondern auch genug Zeit für die Überarbeitung und Fertigstellung meiner Dissertation ermöglichte und mich auf meinem Weg stets bestärkt hat. Selbiges gilt auch für ihren Ehemann, danke Dr. med. Herbert Göbel.

Ich danke meinen lieben Eltern, Rosina und Dr. med. Olaf Nietz, für die ebenfalls sehr ausdauernde Unterstützung, die man sich kaum größer vorstellen kann. Dank Euch konnte ich stets ohne Erschwernisse meinen Lebensweg gestalten. Mit Eurer liebevollen beharrlichen Art habt ihr großen Anteil an der Fertigstellung dieser Arbeit.

Danke auch an Dr.-Ing. Sylvia und Dipl.-Ing. Jörg Otto für die oft kurzfristige und ungemein wertvolle Hilfe in Fragen der Textverarbeitung und wissenschaftlichen Darstellung sowie für das Korrekturlesen.

Abschließend möchte ich mich bei dem wichtigsten Menschen in meinem Leben bedanken, meiner Ehefrau Sophie. Vieles zuvor Geschriebene gilt auch für dich, doch die Art und Weise, wie du mir stets zur Seite stehst, ist einmalig. Ich hoffe, dass ich dir dies schon bald zumindest ebenbürtig in derselben Angelegenheit zurückgeben kann und liebe dich über alles auf der Welt.