

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für allgemeine und interventionelle Kardiologie
Des universitären Herzzentrums Hamburg-Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg

Vergleich von hochsensitivem Troponin T und I bei Patient*innen mit vermutetem Myokardinfarkt

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:
Rafael Bourry
aus Dormagen

Hamburg, 2021

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 13.05.2022**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Jens Brüner

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Dirk Westermann

Inhalt

1	Einleitung	5
1.1	Das Myokard	5
1.1.1	Aufbau und Funktion des kontraktile Apparates	5
1.2	Das akute Koronarsyndrom	6
1.2.1	Einteilung	6
1.2.2	Epidemiologie	8
1.2.3	Ätiologie und Pathomechanismus	8
1.2.4	Risikofaktoren	9
1.3	Diagnostik	11
1.3.1	Klinische Symptome	11
1.3.2	EKG	11
1.3.3	Erste Biomarker	11
1.3.4	Troponin-Assays	12
1.3.5	Hochsensitive Troponin-Assays	13
1.3.6	Diagnostische Algorithmen	13
1.3.7	Absolute und relative Deltas	14
1.3.8	Diagnostisches Intervall	15
1.3.9	Inkonklusive Befunde	16
1.3.10	Unmittelbarer Ausschluss eines Myokardinfarktes	16
1.3.11	Subkohorten-spezifische Grenzwerte	17
1.3.12	Unterschiede zwischen hsTnT und hsTnI	17
1.4	Therapie	18
1.5	Fazit und Fragestellung	19
2	Material und Methoden	21
2.1	Studienpopulation	21
2.2	Studiendesign	21
2.2.1	Einschluss	21
2.2.2	Anamnese	21
2.2.3	Blutentnahmen	22
2.2.4	EKG	22

2.2.5.....Echokardiographie	22
2.2.6.....Diagnoseadjudikation	23
2.3.....Probenverarbeitung	23
2.4.....Datenverarbeitung	24
2.5.....Statistische Auswertung.....	25
2.5.1.....Demografische Auswertung.....	25
2.5.2.....Algorithmen.....	25
2.5.3.....Receiver-Operating-Characteristics-Kurven	27
2.5.4.....Abbildungen und Diagramme	28
3.....Ergebnisse.....	29
3.1.....Demografie	29
3.2.....Troponin-Werte	30
3.3.....Auswertung der ROC-Kurven	32
3.4.....Auswertung der Algorithmen.....	33
4.....Diskussion.....	38
4.1.....Demografie	38
4.2.....Interpretation der ROC-Kurven	39
4.3.....Interpretation der Algorithmen	40
4.4.....Limitationen.....	45
4.5.....Zusammenfassende Diskussion	47
5.....Zusammenfassung	48
5.1.....Deutsch.....	48
5.2.....English	49
6.....Abkürzungsverzeichnis.....	50
7.....Literaturverzeichnis.....	52
8.....Danksagung	63
9.....Curriculum vitae.....	64
10.....Eidesstattliche Erklärung.....	65

1 Einleitung

Kardiale Erkrankungen, insbesondere der akute Myokardinfarkt (AMI), führen in Industrienationen wie Deutschland die Todesursachenstatistik an. Im Jahr 2019 waren 35,3% aller Todesfälle in Deutschland auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen (Meinertz et al. 2018, Fleck et al. 2020, Destatis 2020). Daraus und aus der Erkenntnis, dass die möglichst schnelle Identifikation und Behandlung eines Herzinfarktes mit einer deutlichen Reduktion von Mortalität und Folgekomplikationen einhergehen, ergibt sich ein hoher Bedarf für schnelle und sensitive Diagnostik (Katritys et al. 2011). Invasive diagnostische und therapeutische Maßnahmen sind jedoch selbst mit teils lebensbedrohlichen Risiken assoziiert (Collet et al. 2020). Aus diesem Grund steht dem Bedarf einer möglichst hohen diagnostischen Genauigkeit eine Notwendigkeit für möglichst hohe diagnostische Sicherheit gegenüber.

1.1 Das Myokard

Der Herzmuskel zählt zur quergestreiften Muskulatur und besteht aus 50-120µm langen und 15-20µm dicken Zellen, die über Glanzstreifen verbunden sind und ein elektromechanisches Synzytium bilden (Moczydlowski und Apkon 2012). Dabei ist zu unterteilen in kontraktionsfähiges Arbeitsmyokard und die erregungsleitenden Zellen des Reizleitungssystems (Welsch et al. 2014).

1.1.1 Aufbau und Funktion des kontraktiles Apparates

Die kontraktiles Filamente der Arbeitsmyozyten sind intrazellulär in Sarkomeren organisiert. Für die Kontraktion sind hauptsächlich die Filamente Aktin, Myosin und Troponin (Tn) verantwortlich. Die Proteine Titin, Nebulin, Tropomyosin und Troponomodulin sind stabilisierend und regulierend beteiligt. Aktin besteht aus zwei Ketten, die helikal ineinander verschlungen sind. In der Furche zwischen diesen beiden Ketten liegt Tropomyosin, welchem in regelmäßigen Abständen von 40 nm Länge Tn-Komplexe angelagert sind. Tn ist ein heterotrimeres Polypeptid, bestehend aus TnT (37 kDa), welches an Tropomyosin bindet, TnC (18 kDa), das in der Lage ist Calcium zu binden und TnI (22,5 kDa), welches in Ruhe die Bindung zwischen Myosinköpfchen und Aktin inhibiert. Durch Calciumbindung an TnC wird die Inhibition der Aktinfasern durch TnI gelöst, sodass die an TnT gebundenen Tropomyosinfilamente die unterliegenden Aktinfasern für die Bindung an Myosin freigeben. Dadurch kann der Myozyt kontrahieren, indem Myosin mit seinen beweglichen Köpfchen an den Aktinfilamenten entlanggleitet (Welsch et al. 2014, Gaze und Collinson 2008). Tn kommt in der gesamten quergestreiften Muskulatur vor, nicht jedoch in glatter Muskulatur. TnT und TnI kommen als jeweils distinkte

Isoenzyme in kardialen, skelettalen slow-twitch- und skelettalen fast-twitch-Myozyten vor. TnC hingegen besitzt keine Isoenzyme in den unterschiedlichen Muskelzellarten. Kardiales TnT (cTnT) kommt in Form zweier Isoenzyme, cTnT₁ und cTnT₂, in menschlichen Kardiomyozyten vor, wobei bei kardial Gesunden ersteres überwiegt. (Gaze und Collinson 2008, Apple et al. 2012c, Boulpaep 2012). Im Kardiomyozyten kommt cTnT überwiegend als Teil des kontraktilen Apparates, jedoch zu 6-8% auch gelöst in einem zytosolischen Pool vor. Im Rahmen kardialer Ischämien wird zunächst dieser zytosolische Pool ins Serum freigesetzt. Die Serumhalbwertszeit von cTnT beträgt 120 Minuten. Bei einem AMI kann cTnT aufgrund einer verlängerten Freisetzung aus dem nekrotisch zerfallenden kontraktilen Apparat der betroffenen Kardiomyozyten deutlich länger als 120 Minuten im Serum nachgewiesen werden (Katus et al. 1991b, Apple et al. 2012c, Voss et al. 1995, Katus et al. 1991a). cTnI hat nur eine einzige Isoform, kommt aber durch zwei phosphorylierbare Serinreste in 4 unterschiedlich phosphorylierten Formen vor. Auch cTnI kommt zum Großteil als Teil des kontraktilen Apparates und zugleich zu 2-8% auch im zytosolischen Pool vor. Nach einem Myokardschaden kommt cTnI hauptsächlich als binärer Komplex mit cTnC, aber auch isoliert und als ternärer Komplex mit cTnC und cTnT im Serum vor. Zudem tritt cTnI nach einem AMI im Serum in verschiedenen, durch diverse biologische Abbauprozesse veränderten, Formen auf (Apple et al. 2012c, Apple 2012).

1.2 Das akute Koronarsyndrom

Unter dem Überbegriff des akuten Koronarsyndroms (ACS) sind verschiedene Entitäten von ischämischen Herzerkrankungen vereint. Sie alle führen unter bestimmten Bedingungen durch eine Hypoxie zu myokardialen Nekrosen (Thygesen et al. 2007a).

1.2.1 Einteilung

Das ACS lässt sich in ein chronisches Stadium, die stabile Angina Pectoris (SAP), ein subakutes Stadium, die instabile Angina Pectoris (UAP) und ein akutes Stadium, den AMI einteilen. Der AMI wird wiederum, je nachdem ob ST-Streckenhebungen im EKG vorhanden sind oder nicht, in ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI) und Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) untergliedert. Diese Stadien können progredient ineinander übergehen (Giannitsis und Katus 2015). SAP zeichnet sich durch eine Reversibilität der belastungsabhängigen Angina Pectoris (AP) in Ruhe aus (Montalescot et al. 2013). Per Definition wird jede neu aufgetretene AP-Symptomatik (De-novo-Angina) vorerst als UAP klassifiziert. Dasselbe gilt für AP die länger als 20 Minuten andauert, eine bekannte AP, die sich verschlechtert (Crescendo-Angina),

sowie jede AP bei Patient*innen mit AMI in der Vorgeschichte (Achenbach et al. 2012). Ein NSTEMI liegt vor, wenn zusätzlich zur klinischen Symptomatik ein myokardialer Schaden mit Anstieg des Tn nachgewiesen wird. Dabei hat sich mit zunehmender Sensitivität der Tn-Assays ein Rückgang in der Prävalenz der UAP und ein simultaner Anstieg der NSTEMI-Prävalenz gezeigt (Braunwald und Morrow 2013, Reichlin et al. 2012b). NSTEMI und STEMI lassen sich mittels EKG voneinander unterscheiden, wobei sich der STEMI durch ST-Strecken-Hebungen am J-Punkt auszeichnet, während sich der NSTEMI in der Regel mit T-Negativierungen oder ST-Strecken-Senkungen präsentiert (Thygesen et al. 2012b).

Pathogenetisch lassen sich myokardiale Ischämien in fünf Subtypen einteilen:

Dem spontanen AMI (Typ 1 Infarkt) liegt eine atherosklerotische Genese zu Grunde. Durch Ruptur, Fissur, Erosion oder Dissektion einer Plaque entsteht dabei ein Thrombus, der eine oder mehrere Koronararterien verlegt und dadurch zu einer Hypoxie des nachgeschalteten Herzgewebes führt und unbehandelt in einer unumkehrbaren kardialen Nekrose endet. AMI auf Grund einer ischämischen Dysbalance (Typ 2 Infarkt) sind bedingt durch zusätzliche Komponenten, außer koronarer Herzkrankheit (KHK), die zu einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und –bedarf führen. Zu diesen Faktoren zählen Erkrankungen mit verringertem kardialen Sauerstoffangebot oder erhöhtem kardialen Sauerstoffbedarf. Die Gruppe der Patient*innen mit Typ 2 Infarkt ist heterogen und hat aufgrund der erhöhten Prävalenz vielfältiger Komorbiditäten eine höhere Mortalität als Typ 1 Infarkt-Patient*innen. Die anderen MI-Subtypen sind der postmortal festgestellte MI (Typ 3 Infarkt), der PCI-assoziierte MI (Typ 4 Infarkt) und der Bypass-assoziierte MI (Typ 5 Infarkt) (Thygesen et al. 2018). Wie in Abb. 1 dargestellt, leidet nur die Hälfte aller Patient*innen, die sich auf Grund von Brustschmerzen in der Notaufnahme vorstellen an einer kardialen Erkrankung. Etwa ein Drittel der kardial Erkrankten leidet an einer nicht-koronaren Ursache. Die übrigen Patient*innen leiden an einer Form des ACS, wobei die Hälfte der ACS-Patient*innen an einem NSTEMI und die andere Hälfte zu etwa gleichen Anteilen an UAP oder STEMI leidet (Roffi et al. 2015).

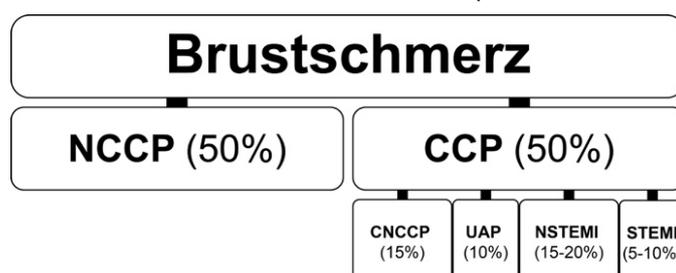


Abb. 1: Ursachen von Brustschmerzen in der Notaufnahme.
(Modifiziert nach Roffi et al. 2015)

1.2.2 Epidemiologie

Der Erkrankungsgipfel der KHK liegt in der achten bis neunten Lebensdekade. Männer sind über alle Altersgruppen hinweg mehr als doppelt so häufig betroffen als Frauen. Die KHK-bezogene Mortalität ist bei Männern höher, wobei sich die Mortalität beider Geschlechter von 1990 bis 2015 deutlich aneinander angenähert hat. Die Gesamtsterblichkeit geht über diesen Beobachtungszeitraum zurück. Dieselbe Entwicklung ist auch für den AMI nachweisbar (Meinertz et al. 2018).

1.2.3 Ätiologie und Pathomechanismus

Der physiologischerweise laminare Blutstrom wirkt sich protektiv auf das Endothel aus und hat einen Einfluss auf Vasodilatation, Thrombozytenaggregation und -adhäsion, sowie die atherosklerotische Plaqueproliferation (Quyyumi 1998). Turbulente intraluminale Strömungsverhältnisse führen zu einer erhöhten Durchlässigkeit des Endothels für Lipide und damit zu einer subintimalen Anreicherung dieser. Dieser Effekt wird durch ein Überangebot von zirkulierendem Low-Density-Lipoprotein (LDL) im Blut verstärkt (Zand et al. 1999, Lusis 2000). LDL bildet über Apolipoprotein B (ApoB) Komplexe mit der Extrazellulärmatrix der Intima aus. Dort wird LDL im Rahmen entzündlicher Prozesse oxidiert und durch Makrophagen phagozytiert, wodurch Schaumzellen entstehen. Schaumzellen kumulieren subintimal und bilden makroskopisch sichtbare „Fatty streaks“, welche einen nekrotischen und hochgradig thrombogenen Kern aus oxydierten Lipiden und Zelldebris enthalten (Lusis 2000, Radhakrishnamurthy et al. 1990). High-Density-Lipoprotein (HDL) kann der Oxydation von LDL entgegenwirken und in begrenztem Rahmen auch bereits von Makrophagen phagozytierte Lipide aufnehmen und aus der Intima entfernen, wodurch es der Entwicklung atherosklerotischer Plaques entgegenwirkt. Die fortschreitende Entzündungsreaktion führt dazu, dass glatte Muskelzellen der Media proliferieren, in die Intima migrieren und eine fibröse Kappe über dem weiterwachsenden nekrotischen Kern bilden. Diese Plaque kann im Verlauf rupturieren und durch die Aktivierung der Gerinnungskaskade eine intraarterielle Thrombose auslösen (Libby 2000). Die erläuterten Zusammenhänge sind in größerer Detailtiefe in der nachfolgenden Abb. 2 dargestellt.

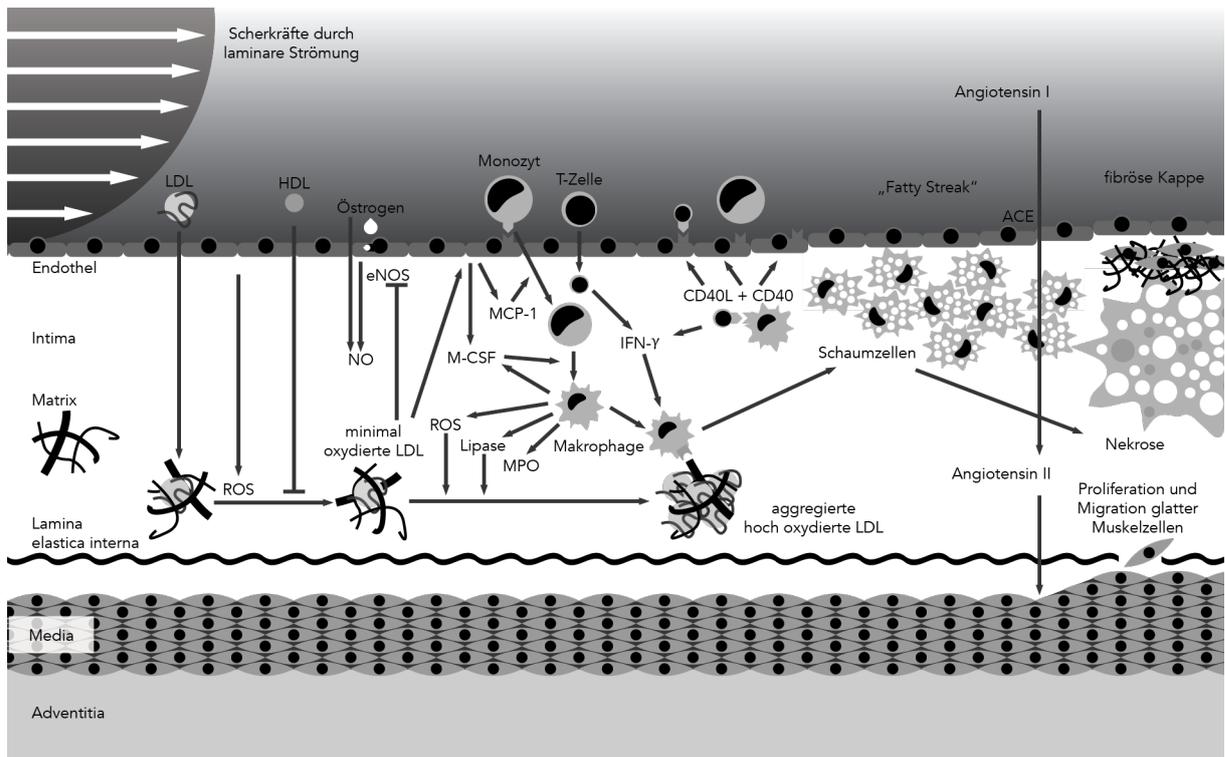


Abb. 2: Entstehung einer Plaque, modifiziert nach (Lusis 2000)

1.2.4 Risikofaktoren

Arterielle Hypertonie (aHT) ist deutlich mit KHK, AMI, Herzinsuffizienz (CHF) und chronischer Niereninsuffizienz (CNI), sowie einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert. Das kardiovaskuläre Risiko steigt kontinuierlich mit steigendem Blutdruck (Radico et al. 2018, Ettehad et al. 2016). Atherosklerose und aHT bedingen sich gegenseitig und es ist unklar, welches der beiden Phänomene ursächlich ist und ob sie voneinander zu trennen sind. Im Rahmen von aHT erhöhtes Angiotensin II begünstigt eine endotheliale Dysfunktion, hemmt die mikrovaskuläre Autoregulation und erhöht den oxidativen Stress am Endothel (Ziegler et al. 2019).

Diabetes mellitus (DM) verstärkt inflammatorische Prozesse, endotheliale Dysfunktion und oxidativen Stress und trägt so zur Atherogenese bei (Lusis 2000, Berry et al. 2007). Etwa 50% aller Diabetiker*innen versterben an einer kardiovaskulären Erkrankung. Ein bedeutsamer Anteil des erhöhten KHK-Risikos für Patient*innen mit DM ist auf einen veränderten Lipidstoffwechsel zurückzuführen (Berry et al. 2007).

Das bei Hyperlipoproteinämie (HLP) erhöhte LDL, bei gleichzeitig vermindertem protektivem HDL und verschiedenen veränderten Lipoproteinen ist in der Atherogenese zentral (Radhakrishnamurthy et al. 1990, Lusis 2000).

Adipositas ist mit DM2, HLP und kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert. Eine erhöhte abdominelle Fettlast führt sowohl mechanisch als auch endokrin zu aHT. Metabolisch bewirkt Adipositas eine chronisch progrediente periphere Insulinresistenz,

welche oft in einem DM2 resultiert, sowie eine proinflammatorische Immunlage, welche in Prozesse wie vaskuläre Reaktivität, Atherogenese, Thrombogenese, Insulinsensitivität und Sympathikusaktivität eingreift (Mauricio et al. 2013).

Aktiver Tabakkonsum ist einer der am stärksten mit AMI assoziierten Risikofaktoren. Die Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag korreliert linear mit dem AMI-Risiko (Yusuf et al. 2004). Diese durch unterschiedliche Bestandteile des Zigarettenrauchs verursachte Risikoerhöhung entsteht durch eine Erhöhung des kardialen Sauerstoffbedarfs bei gleichzeitiger Verringerung des kardialen Sauerstoffangebotes, die Förderung einer systemischen Entzündungsreaktion und endothelialer Dysfunktion, sowie die Aktivierung des Gerinnungssystems und der Thrombozyten. Zusätzlich fördern die Bestandteile von Zigarettenrauch Insulinresistenz und senken die Plasmakonzentration des kardioprotektiven HDL ab. Die negativen Effekte durch Tabakrauch sind auch bei passiver Rauchexposition zu beobachten und können selbst lange Zeit nach Beendigung der Exposition weiter persistieren. Die Effekte sind nicht nur für den Konsum klassischer Zigaretten, sondern auch für das Rauchen von Wasserpfeifen zweifelsfrei nachgewiesen und erste Studien lassen ähnlich schädliche Effekte durch e-Zigaretten oder Vaping vermuten (Munzel et al. 2020, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion 2014).

Wichtiger noch als einzelne Risikofaktoren scheint die Kombination verschiedener Risikofaktoren zu sein, wobei das Gesamtrisiko mit zunehmender Anzahl der vorliegenden Risikofaktoren immer weiter ansteigt. Die beschriebenen Risikofaktoren haben gemeinsame pathophysiologische Mechanismen, wie endotheliale Dysfunktion, Inflammation und Veränderungen des Lipidstoffwechsels, und bedingen oder verstärken sich oft gegenseitig (Yusuf et al. 2004). Zusätzlich führt die Kombination verschiedener Risikofaktoren zu neuen Risikofaktoren, die die kardiovaskuläre Prognose weiter verschlechtern (Radico et al. 2018). Weitere Risikofaktoren beinhalten höheres Lebensalter, chronische Niereninsuffizienz, männliches Geschlecht, eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen und atherosklerotische Erkrankungen in der eigenen Vorgeschichte. Die bedeutsamsten der hier genannten Risikofaktoren finden sich entsprechend auch in klinischen Scores zur Risikoquantifizierung, wie z.B. dem GRACE-Score, wieder (Collet et al. 2020). Auch die Kombination von prognostisch günstigen Prädiktoren wie eine gesunde Diät, regelmäßiges Ausüben von Sport und Einhalten einer Nikotinkarenz hat kumulativ günstige Effekte auf das AMI-Risiko (Chow et al. 2010, Berry et al. 2007, Yusuf et al. 2004).

1.3 Diagnostik

1.3.1 Klinische Symptome

AP präsentiert sich meist als Engegefühl oder Schmerz in der Brust, der oft in die Arme, zwischen die Schulterblätter, in den Oberbauch oder in den Unterkiefer ausstrahlt. Oft sind die Beschwerden bei Patient*innen mit AMI diffus, nicht lokalisierbar und weder durch Bewegung noch durch Atmung beeinflussbar. Sie können sowohl bei Belastung als auch in Ruhe auftreten. Begleitend leiden viele Patient*innen mit AMI unter Dyspnoe, welche auch ohne AP als Leitsymptom auftreten kann. Zudem leiden viele Patient*innen an vagaler Symptomatik wie Kaltschweißigkeit, Übelkeit oder Synkopen. Manche Patient*innen erleben primär atypische Symptome wie Palpitationen oder Herzstillstand oder sind asymptomatisch. Atypische Symptomkonstellationen kommen gehäuft bei Frauen, älteren Patient*innen, sowie Patient*innen mit DM und kritisch Kranken, z.B. nach einer OP, vor (Thygesen et al. 2007a).

1.3.2 EKG

Das EKG ist eines der wichtigsten diagnostischen Mittel, die in der Herzinfarkt Diagnostik zur Verfügung stehen. Es wird in den aktuellen ESC-Leitlinien empfohlen, dass innerhalb der ersten 10 Minuten nach dem Erstkontakt mit Patient*innen mit Brustschmerzen ein EKG abgeleitet und ausgewertet wird (Thygesen et al. 2007a, Diercks et al. 2006, Collet et al. 2020). Neu aufgetretene, oder sich verändernde, Erregungsrückbildungsstörungen (ERBS) können dabei Hinweise auf Alter, Lokalisation und Größe des Infarktgebietes geben, sowie für Therapieempfehlungen und die Prognose relevant sein. Ausgeprägtere Befunde sprechen für ein größeres Ausmaß der myokardialen Ischämie und somit für eine schlechtere Prognose. Außer ERBS können auch neu aufgetretene Arrhythmien, Verlust der R-Amplitude oder Erregungsausbreitungsstörungen für das Vorliegen eines AMI sprechen. Das Fehlen pathologischer EKG-Veränderungen schließt weder einen AMI aus, noch muss beim Vorliegen solcher Veränderungen zwingend ein AMI vorliegen. Auch vielfältige andere Erkrankungen entzündlicher, degenerativer oder arrhythmischer Genese, können EKG-Veränderungen hervorrufen (Thygesen et al. 2012b).

1.3.3 Erste Biomarker

Da das EKG als alleiniges Diagnostikum nicht ausreichte, bestanden schon seit Beginn des 20. Jahrhunderts Bestrebungen, zuverlässige Biomarker zur Diagnostik eines AMI zu etablieren (Teixeira et al. 2013). Seit den 1920er Jahren ist bekannt,

dass bei AMI im Rahmen des Zelluntergangs unspezifische Blutveränderungen, wie eine Leukozytose, oder unspezifische Veränderungen im Urin auftreten. Die Aussagekraft dieser Marker war deutlich niedriger als die des EKG. 1956 wurde mit der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase ein spezifischerer Biomarker im Serum etabliert. Diese Entwicklung setzte sich 1961 mit der Hinzunahme von Laktatdehydrogenase fort. 1965 entwickelten Warburton und Wright einen laborchemischen Algorithmus, welcher eine Zunahme der Creatinkinase (CK) im Serum 48h nach erstmaligem Auftreten der Symptome mit AMI assoziierte. Nachdem Van der Veen 1966 die verschiedenen CK-Isoenzyme, insbesondere CK-MB, identifizierte wurde CK-MB zum Gold-Standard in der AMI-Diagnostik (Teixeira et al. 2013).

1.3.4 Troponin-Assays

1987 entwickelte Cummins den ersten TnI-Assay. Tn-Assays hatten einige entscheidende Vorteile gegenüber den bis dato verwendeten Biomarkern. TnI und TnT blieben auch bei größeren Zelluntergängen der Skelettmuskulatur spezifisch für eine kardiale Schädigung. Zudem war Tn durch die verlängerte Nachweisbarkeit im Serum im Vergleich mit LDH und CK-MB auch als diagnostischer Marker bei Patient*innen mit langer Symptombdauer geeignet (Teixeira et al. 2013, Jesse 2010, Katus et al. 1991a, Westermann et al. 2017). Bereits die Tn-Assays der ersten Generation hatten eine höhere Sensitivität und Spezifität für AMI als der vorherige Gold-Standard CK-MB (Jesse 2010, Katus et al. 1991a). Die ersten beiden Generationen der Tn-Assays wiesen eine Nachweisbarkeitsgrenze von respektive 500ng/L bzw. 100ng/L auf und konnten in gesunden Referenzkohorten keine messbaren Tn-Konzentrationen nachweisen. Die seit dem Jahr 2000 kommerziell verfügbaren „*Contemporary*“ Assays der dritten Generation erzielten deutlich niedrigere Nachweisbarkeitsgrenzen zwischen 20ng/L und 50ng/L. Sie konnten bei bis zu 35% der untersuchten gesunden Proband*innen messbare Tn-Konzentrationen nachweisen (Galli und Lippi 2016). Im Jahr 2000 wurde durch mehrere kardiologische Fachgesellschaften eine evidenzbasierte Definition für AMI erarbeitet. Die Arbeit enthielt zwei wichtige Paradigmenwechsel für den Umgang mit AMI. Zum einen wurde erstmalig jede Form von ischämisch bedingter myokardialer Nekrose, unabhängig von der Größe, als AMI definiert. Dies hatte zur Folge, dass vielen Patient*innen, denen vorher eine schwere SAP oder UAP diagnostiziert worden war nach neuem Standard ein NSTEMI diagnostiziert wurde. Zum anderen wurde mit dieser Arbeit Tn statt des bisher verwendeten CK-MB zum labordiagnostischen Gold-Standard. Als Grenzwert wurde

die 99. Perzentile in einer gesunden Referenzkohorte definiert. Es wurde zudem definiert, dass ein für den klinischen Gebrauch adäquater Tn-Assay an der 99. Perzentile einen Variationskoeffizient (VC) von 10% nicht überschreiten solle (Jesse 2010, Alpert et al. 2000, Galli und Lippi 2016). „Contemporary“ Tn-Assays detektierten Tn-Werte oberhalb der 99. Perzentile im Gegensatz zu den Assays der vorherigen Generationen nicht nur bei Patient*innen mit AMI sondern bei unterschiedlichen kardialen Pathologien. In der Folge wurden auf Basis der „Contemporary“ Tn-Assays eine Vielzahl diagnostischer Algorithmen entwickelt, um die diagnostische Trennschärfe für Kliniker zu erhöhen. Erhöhte Tn-Werte werden seitdem nicht mehr als unmittelbares Zeichen eines AMI sondern als allgemeines Zeichen einer myokardialen Schädigung gesehen, die auf einer ischämischen Ursache basieren kann aber nicht muss (Apple et al. 2012a).

1.3.5 Hochsensitive Troponin-Assays

Mit den Tn-Assays der ersten drei Generationen galt jedes nachweisbare Tn als Zeichen einer irreversiblen Schädigung von Myokard und das Fehlen von nachweisbarem Tn als Ausschluss eines Myokardschadens. Seit 2012 ist die vierte Generation der Tn-Assays, sog. „high-sensitivity cardiac Troponin“ (hsTn)-Assays kommerziell verfügbar. HsTn-Assays können auch bei gesunden Proband*innen freies Tn im Serum detektieren. Die Nachweisbarkeitsgrenze liegt dabei deutlich unterhalb der 99. Perzentile. Aufgrund dessen wird Tn mittlerweile als kontinuierliche Variable verstanden anstatt als binärer Test (Jesse 2010). Die Nomenklatur und Einteilung der Tn-Assays in Generationen ist uneinheitlich. Um einen Assay als hochsensitiv zu bezeichnen, darf im Bereich der 99. Perzentile in einer gesunden Referenzkohorte ein VC von 10% nicht überschritten werden und bei mindestens 50% der Proband*innen müssen Werte oberhalb der Nachweisbarkeitsgrenze gemessen werden können. 2018 wurden die Kriterien für hsTn-Assays erweitert. Ein solcher Assay soll nun zusätzlich sowohl in einer rein weiblichen als auch einer rein männlichen Subkohorte mehr als 50% messbare Werte oberhalb der Nachweisbarkeitsgrenze erzielen (Wu et al. 2018). Heutzutage sind diverse hsTnI- und ein hsTnT-Assay verfügbar.

1.3.6 Diagnostische Algorithmen

Die Einführung der hsTn-Assays führte zu einem Anstieg der NSTEMI-Diagnosen durch einen vermehrten Nachweis chronisch erhöhter Tn-Werte, u.A. bei älteren Menschen und Patient*innen mit CNI (Galli und Lippi 2016). Teilweise sind diese chronisch erhöhten Tn-Werte durch ein stärker ausgebautes kardiovaskuläres Risikoprofil und eine subklinische Atherosklerose begründet. Jedoch lässt sich dieser

Effekt auch bei kardial gesunden älteren Menschen (>70 Jahre) nachweisen (Welsh et al. 2018). Da bereits durch die sensitiveren „Contemporary“ Tn-Assays ein einzelner Messwert oberhalb eines festen Grenzwertes an Aussagekraft verlor, wurden in der Folge serielle Tn-Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten zu Algorithmen kombiniert, um eine höhere diagnostische Genauigkeit und Sicherheit zu erreichen (Rubini Gimenez et al. 2014). In der ersten „universal definition of myocardial infarction“ (UDMI) wurde in der Folge erstmalig ein ansteigendes oder abfallendes Muster der Tn-Konzentration im Serum als notwendiges Kriterium für die Diagnose AMI etabliert. Serielle Tn-Messungen für alle Patient*innen mit Verdacht auf ein ACS wurden zum Standard. Der Anstieg der Tn-Konzentration im Serum wird in der wissenschaftlichen Literatur als „Delta“ bezeichnet. Die Kriterien für ein Delta sind erfüllt, wenn die Tn-Konzentration im Serum binnen eines festgelegten Zeitintervalls eine relative oder absolute Differenz zum Ausgangswert erreicht. In der UDMI aus dem Jahr 2007 wurde kein universeller Grenzwert für ein Delta vorgegeben (Thygesen et al. 2007b).

1.3.7 Absolute und relative Deltas

Mit den Tn-Assays der ersten drei Generationen ließ sich kein Unterschied zwischen einem relativen und einem absoluten Delta feststellen (Macrae et al. 2006, Keller et al. 2009). In den Arbeiten von MacRae et al. wurde ein relatives Delta von 20% verwendet, um Schwankungen aufgrund von Analysefehlern nicht versehentlich als steigendes oder fallendes Tn-Muster fehlzuinterpretieren (Macrae et al. 2006, Keller et al. 2009). In der 2012 veröffentlichten Handreichung zur ESC-Leitlinie von 2011 wurde noch der Gebrauch eines relativen Deltas von 20% oder 50%, abhängig vom Tn-Ausgangswert, empfohlen. Dies führte teils zu komplizierten diagnostischen Algorithmen. Bei Gebrauch von hsTn-Assays sind im Gegensatz zu den vorherigen Generationen absolute Deltas relativen Deltas bezüglich der diagnostischen Sicherheit und Genauigkeit überlegen (Hamm et al. 2011, Thygesen et al. 2012a, Reichlin et al. 2011). Der Effekt ist unabhängig vom Ausgangswert und der Dauer des diagnostischen Intervalls und ist auch bei Risikogruppen wie älteren Patient*innen und Patient*innen mit CNI nachweisbar (Reichlin et al. 2011, Thygesen et al. 2012a). Insbesondere bei Patient*innen mit langer Symptombdauer (>4h) sind absolute Deltas überlegen und erhöhen die Sensitivität deutlich (Mueller et al. 2012). Algorithmen mit absoluten Deltas benötigen keine Anpassung des Schwellenwertes abhängig vom Ausgangswert. Dadurch kann bei überlegener diagnostischer Sicherheit ein einfacherer Algorithmus gestaltet werden. Die Überlegenheit absoluter Deltas wird

zum einen dadurch erklärt, dass hsTn-Assays am unteren Ende der Messspanne sehr niedrige Werte und kleine Veränderungen akkurat messen können. Dadurch kommen hohe relative Deltawerte im Bereich niedriger hsTn-Werte deutlich einfacher zustande als mit weniger sensitiven Tn-Assays. Relative Deltas erzeugen also bei hsTn-Assays eine niedrigere Spezifität der Algorithmen als absolute Deltas. Gleichzeitig erreichen viele Patient*innen mit älteren Infarkten und entsprechend hohen Tn-Werten nicht mehr die in einigen Studien ermittelten höheren optimalen Grenzwerte für relative Deltas, was verglichen mit absoluten Deltas zu einer niedrigeren Sensitivität der Algorithmen führt (Reichlin et al. 2011, Thygesen et al. 2012a).

1.3.8 Diagnostisches Intervall

Seit der ersten Definition von AMI wurden die Intervalle zwischen den seriellen Blutentnahmen (BE) schrittweise immer weiter verkürzt. In der ersten Definition von AMI wurde noch ein Intervall von 6-9 Stunden nach der ersten BE empfohlen (Alpert et al. 2000). Ein Mindestabstand von 6 Stunden zwischen den Tn-Messungen war notwendig, da die Tn-Assays der ersten beiden Generationen bei Patient*innen mit kurzer Symptombdauer nur eine geringe Sensitivität hatten. Dies liegt darin begründet, dass die Nachweisbarkeitsgrenze dieser Assays relativ hoch war und die postischämische Tn-Freisetzung ins Serum ein zeitabhängiger Prozess ist. Aufgrund der deutlich höheren Sensitivität und niedrigeren Nachweisbarkeitsgrenze der „Contemporary“ Tn-Assays konnte das diagnostische Intervall mit gleichbleibender diagnostischer Sicherheit auf 3 Stunden verkürzt werden (Macrae et al. 2006). Durch die Verwendung 3-stündiger Algorithmen ließ sich der gesamte Zeitraum bis zur korrekten Diagnosestellung deutlich verkürzen (Keller et al. 2009, Giannitsis et al. 2010a, Giannitsis et al. 2010b, Keller et al. 2011). HsTn-Assays erzielten auch bei Patient*innen mit kurzer Symptombdauer eine sehr hohe diagnostische Sicherheit, sodass auch in dieser Subpopulation keine verlängerten Beobachtungszeiträume mehr notwendig waren (Keller et al. 2011, Reichlin et al. 2009). In der Folge wurde 2011 eine Klasse IB-Empfehlung zum Gebrauch eines hsTn-Assays im Rahmen eines 3-stündigen Algorithmus in die ESC-Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung von NSTEMI aufgenommen (Hamm et al. 2011). Durch die Verwendung von hsTn-Assays stieg die diagnostische Sicherheit gegenüber den „Contemporary“ Tn-Assays noch weiter an, sodass das diagnostische Intervall für AMI bei gleichbleibend hoher diagnostischer Sicherheit weiter auf eine Stunde verkürzt werden konnte (Neumann et al. 2016). In verschiedenen Kohortenstudien erzielten einstündige hsTn-basierte Algorithmen mittels niedriger Grenzwerte und absoluter Deltas hohe negative

Vorhersagewerte (NPV) über 99% bei gleichzeitig ebenfalls hohen positiven Vorhersagewerten (PPV) zwischen 62,3% und 87,1%. Die PPV-Werte in den meisten Studien bezogen sich explizit auf den primären Endpunkt NSTEMI. (Twerenbold et al. 2018a, Westermann et al. 2017). Auch in der bisher kritischen Subkohorte der Patient*innen mit kurzer Symptombdauer sind die beschriebenen Algorithmen mit NPV-Werten über 99% sicher. Die zugehörigen PPV-Werte bei Patient*innen mit kurzer Symptombdauer unterscheiden sich ebenfalls kaum mehr von denen bei Patient*innen mit langer Symptombdauer. Die mittel- und langfristige kumulative Mortalität der untersuchten Rule-Out-Kohorten ist mit 0-2% sehr niedrig und unterscheidet sich deutlich und statistisch signifikant von den Beobachtungs- und Rule-In-Kohorten (Twerenbold et al. 2018a). In den überarbeiteten ESC-Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von NSTEMI wurde 2015 eine Klasse IB-Empfehlung zur Verwendung eines 1-stündigen hsTn-basierten Algorithmus mit Assay-spezifischem absolutem Delta aufgenommen (Roffi et al. 2016). Die Empfehlung wurde in der aktuellen Auflage der ESC-Leitlinien aus dem Jahr 2020 unverändert beibehalten (Collet et al. 2020).

1.3.9 Inkonklusive Befunde

Einige Patient*innen können mit diesen Algorithmen nach einer Stunde weder der Rule-Out- noch der Rule-In-Kohorte zugeordnet werden (Westermann et al. 2017). Diese Patient*innen sind keinesfalls gesund, sondern oft an anderen schwerwiegenden Erkrankungen erkrankt und werden einer Beobachtungskohorte zugeordnet. Die Mortalitätsrate dieser Patient*innen gleicht mittel- wie langfristig der von Patient*innen mit AMI. Sie müssen daher weiter überwacht werden und erhalten eine erweiterte Diagnostik. Es ist von hoher Priorität, so viele Patient*innen wie möglich so schnell wie möglich einer definitiven Diagnose zuzuordnen, um frühzeitige Entlassungen für kardial Gesunde bzw. frühzeitige Therapien für NSTEMI-Patient*innen einleiten und somit Kapazitäten für die erweiterte Diagnostik der Hochrisikopatient*innen in der Beobachtungskohorte schaffen zu können (Twerenbold et al. 2018a). Die AMI-Prävalenz in der Beobachtungskohorte ist bei Patient*innen mit kurzer Symptombdauer höher als in anderen Subpopulationen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, auch bei Verwenden von hsTn-Assays, besondere Sorgfalt bei Patient*innen mit sehr kurzer Symptombdauer walten zu lassen (Reichlin et al. 2012a, Reichlin et al. 2015, Mueller et al. 2016).

1.3.10 Unmittelbarer Ausschluss eines Myokardinfarktes

Wenn ein hsTn-Wert bei Aufnahme unterhalb der Leermessungsgrenze bzw. der Nachweisbarkeitsgrenze des jeweiligen Assays liegt, kann ein NSTEMI mit sehr hoher

Sicherheit ausgeschlossen werden. Dieser Ansatz gleicht dem klinischen Gebrauch von D-Dimeren bei niedriger Prätest-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Lungenarterienembolie. Die Sicherheit dieses Ansatzes wird erhöht, wenn zusätzliche klinische und diagnostische Informationen mit einbezogen werden. Mit einem NPV von bis zu 100% und sehr niedrigen kumulativen Mortalitätsraten können auf diesem Wege substantielle Anteile der Patient*innen mit AMI-Symptomen rasch und sicher beruhigt und entlassen werden. Je nach betrachteter Studie kann bei 10-25% der Patient*innen auf diesem Wege ein AMI ausgeschlossen werden (Twerenbold et al. 2018a, Body et al. 2011, Westermann et al. 2017, Bandstein et al. 2014, Rubini Gimenez et al. 2013, Reichlin et al. 2009, Collet et al. 2020).

1.3.11 Subkohorten-spezifische Grenzwerte

In der Literatur werden immer wieder Unterschiede bezüglich der 99. Perzentile bzw. medianen Tn-Konzentrationen im Serum bei unterschiedlichen Subpopulationen beschrieben. Unter anderem werden Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Patient*innen, Patient*innen mit und ohne CNI, männlichen und weiblichen Patient*innen und Patient*innen mit und ohne KHK in der Vorgeschichte beobachtet. Betrachtet man in Subgruppenanalysen die diagnostische Sicherheit von hsTn-Algorithmen mit optimierten Grenzwerten, gemessen am NPV, so zeigt sich kein Unterschied zur entsprechenden Gesamtkohorte. Jedoch scheinen Risikofaktoren wie DM, höheres Alter und CNI einen größeren Einfluss auf die Spezifität und den PPV von hsTn-Algorithmen zu haben (Twerenbold et al. 2018a, Haller et al. 2020, Twerenbold et al. 2018b, Westermann et al. 2017, Apple et al. 2017, Boeddinghaus et al. 2018b). In den aktuellen ESC-Leitlinien wird lediglich anerkannt, dass insbesondere der Effekt von Alter, Nierenfunktion, Geschlecht und Latenz zwischen Symptombeginn und Diagnose deutlich erkennbar ist. Bisher existiert jedoch kein verlässliches diagnostisches Mittel, um die genannten Einflussfaktoren zu berücksichtigen und Grenzwerte zu generieren, die einem einzelnen Assay-spezifischen Grenzwert überlegen wären. Daher wird aktuell weiterhin die Verwendung eines universellen Assay-spezifischen Grenzwertes empfohlen (Collet et al. 2020).

1.3.12 Unterschiede zwischen hsTnT und hsTnI

Die in der Literatur beschriebenen Unterschiede zwischen hsTnT und hsTnI liegen wahrscheinlich in der unterschiedlichen Kinetik der beiden Proteine begründet, welche aus ihrer Verteilung im Kardiomyozyten resultiert. TnI ist in höheren Konzentrationen im Zytosol zu finden als TnT, was den frühen Anstieg von TnI im peripheren Blut erklärt. Im Gegensatz dazu spricht eine Freisetzung und Persistenz von TnT für eine

strukturell tiefgreifendere Schädigung des Myokards, was die höhere Assoziation von TnT mit der Gesamtmortalität erklärt (Rubini Gimenez et al. 2014, Thygesen et al. 2010). Grenzwerte für Deltas müssen für jeden Assay individuell etabliert werden, da die absoluten Messwerte verschiedener Assays nicht direkt miteinander vergleichbar sind (Sandoval et al. 2016, Reichlin et al. 2011). Begründet ist dies zum Teil durch biologische Einflussfaktoren, wie dem dynamischen Vorliegen von Tn in Reinform und unterschiedlichen komplexierten Formen im Blut und im Herzmuskel, oder unterschiedlichen Abbaumechanismen und -Geschwindigkeiten der verschiedenen Isoformen. Zudem werden Tn-Assays durch präanalytische Faktoren wie Hämolyse und Temperatur der Serumprobe beeinflusst. Auch analytische Faktoren wie die verwendeten Antikörper oder das Gerät, auf dem die Analyse durchgeführt wird, beeinflussen Tn-Messungen (Apple 2012). Gegenüber der interindividuellen Varianz ist die intraindividuelle Varianz von hsTn-Werten deutlich geringer. Dies erklärt die Beobachtung, dass ein Algorithmus mit seriellen Tn-Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten diagnostisch aussagekräftiger ist als ein einzelner Referenzwert, der als Grenzwert von einer ganzen Kohorte abgeleitet ist (Wu et al. 2018). Da die Messwerte unterschiedlicher hsTnI-Assays nicht direkt miteinander vergleichbar oder konvertierbar sind, sind die Unterschiede zwischen einem bestimmten hsTnI-Assay und hsTnT und einem anderen bestimmten hsTnI-Assay und hsTnT nicht unbedingt dieselben. Es ist daher notwendig, die Unterschiede zwischen jedem einzelnen hsTnI-Assay und seines zugehörigen individuell optimierten Grenzwertes und dem in dieser Dissertationsschrift untersuchten hsTnT-Assay von Roche individuell zu untersuchen (Apple 2012, Westermann et al. 2017).

1.4 Therapie

Das wichtigste Ziel in der Therapie des AMI ist eine frühzeitige Revaskularisierung des verschlossenen Gefäßes. Hierzu erfolgt eine invasive Koronardiagnostik mit ggf. einzeitiger perkutaner Koronarintervention (PTCA). Zudem erhalten alle Patient*innen eine spezifische Pharmakotherapie, um den kardialen Sauerstoffbedarf zu senken und das kardiale Sauerstoffangebot zu steigern. (Roffi et al. 2015, Collet et al. 2020). Zur Sekundärprophylaxe wird eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mittels ASS und eines potenten P2Y₁₂-Inhibitors eingesetzt (Roffi et al. 2015, Yusuf et al. 2001). Zudem wird periprozedural eine Antikoagulation mittels unfraktioniertem Heparin oder Fondaparinux empfohlen (Mehta et al. 2005, Collet et al. 2020). Zusätzlich kommen in der Akuttherapie und Sekundärprophylaxe von AMI Medikamente zur Optimierung von Risikofaktoren wie DM, HLP und aHT zum Einsatz.

Die zur Risikoreduktion und Sekundärprophylaxe eingesetzten medikamentösen Therapiekomponenten können potenziell schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen haben. Auch interventionelle diagnostische und therapeutische Eingriffe wie Koronarangiografien haben teils erhebliche Risiken. Die Indikation für jede diagnostische oder therapeutische Intervention sollte entsprechend kritisch gestellt werden (Wiemer et al. 2018, Stierle 2017a, 2017b, Stierle et al. 2017, Collet et al. 2020).

1.5 Fazit und Fragestellung

Mit zunehmender Latenz zwischen dem Verschluss einer Koronararterie und Beginn einer Intervention nekrotisiert mehr Muskelmasse und unerwünschte Endpunkte inklusive einer verschlechterten Lebensqualität und erhöhten Mortalität werden wahrscheinlicher (Maeng et al. 2010). Hieraus geht ein großer Bedarf für eine schnelle Diagnostik mit dem Primärziel einer möglichst frühzeitigen Therapieeinleitung hervor. Andererseits dauert die Ausschlussdiagnostik kardial gesunder Patient*innen, die sich mit Brustschmerzen in Notaufnahmen vorstellen aktuell noch mehrere Stunden. Während dieser Zeit werden die Patient*innen nach aktuellen Leitlinien am Monitor überwacht, um eventuell auftretende lebensbedrohliche Komplikationen zu erkennen. Dies bedeutet sowohl für die Patient*innen eine Mehrbelastung als auch für das behandelnde Krankenhaus eine logistische, personelle und finanzielle Beanspruchung. HsTn-Assays haben bereits dazu beigetragen, eine sichere frühzeitige Entlassung kardial gesunder Patient*innen zu erleichtern, somit die Überbeanspruchung kardiologischer Notaufnahmen zu reduzieren und letztlich auch Kosten zu senken (Sandoval et al. 2016, Reichlin et al. 2009). Daher stellt sich weiterhin die Frage, wie man die Ausschlussdiagnostik des ACS so verkürzen kann, dass Patient*innen, die nicht an einer lebensbedrohlichen kardialen Erkrankung leiden schnell und sicher entlassen werden können. Einige Studien haben bereits in den letzten Jahren den hsTnT-Assay von Roche mit dem hsTnI Architect Assay von Abbott verglichen und einige Unterschiede gefunden. Keine der genannten Studien hat jedoch bisher demonstriert, ob die gefundenen Unterschiede bezüglich der diagnostischen Genauigkeit und Sicherheit der Algorithmen von klinischer Relevanz sind (Rubini Gimenez et al. 2014, Twerenbold et al. 2018a, Boeddinghaus et al. 2018a, Boeddinghaus et al. 2019a, Boeddinghaus et al. 2019b).

Das Ziel dieser Arbeit ist daher, Algorithmen auf Basis des hsTnI Architect Assays von Abbott mit Algorithmen auf Basis des hsTnT Assays von Roche in einer prospektiven

Kohortenstudie an 1489 Patient*innen mit Symptomen eines AMI zu vergleichen und klinisch relevante Unterschiede zwischen den beiden Assays herauszuarbeiten.

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

In dieser prospektiven Kohortenstudie bestimmten wir hsTnI bei 1641 Patient*innen die sich zwischen Juli 2013 und April 2016 mit neu aufgetretenen akuten Brustschmerzen in der zentralen Notaufnahme (ZNA) des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) vorstellten.

78 Patient*innen wurden aufgrund der Diagnose STEMI aus der Analyse ausgeschlossen, 75 Patient*innen wurden ausgeschlossen, da kein TnI-Wert bei Aufnahme vorlag und 12 weitere Patient*innen, da kein TnT-Wert bei Aufnahme vorlag. Bei einigen der insgesamt 152 ausgeschlossenen Patient*innen lagen mehrere dieser Ausschlusskriterien vor. Die finale Studienpopulation bemaß 1489 Teilnehmer. Alle Analysen beziehen sich auf diese Studienpopulation so weit nicht anderweitig vermerkt.

Die „*Biomarkers in Acute Cardiac Care*“ (BACC) -Studie entspricht den Helsinki-Richtlinien und wurde am 25.07.2013 von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg angenommen.

Registriert wurde die Studie beim U.S. National Institute of Health (www.ClinicalTrials.gov) unter der ID NCT02355457.

2.2 Studiendesign

2.2.1 Einschluss

Eingeschlossen wurden alle Patient*innen, die sich im genannten Zeitraum mit den genannten Beschwerden vorstellten, über 18 Jahre alt waren und ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme gaben. Ausschlusskriterien beinhalteten vorübergehende oder andauernde Unmündigkeit, wie Demenz oder Aufnahme unter Reanimationsbedingungen, sowie mangelnde Kenntnisse der deutschen Sprache. Im Gegensatz zu vielen anderen vergleichbaren Studienkohorten stellte in der BACC-Kohorte eine reduzierte Nierenfunktion oder gar terminale CNI kein Ausschlusskriterium dar.

2.2.2 Anamnese

Zum Aufnahmezeitpunkt erhielten die Patient*innen eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung. Patient*innenbezogene Daten wurden mittels eines standardisierten Fragebogens erhoben. In diesem Rahmen wurden auch kardiovaskuläre Risikofaktoren erfasst. Als Patient*innen mit aHT wurden vordiagnostizierte Patient*innen, sowie Studienteilnehmer mit entsprechender Medikation und solche, die während ihres Aufenthaltes in mindestens zwei

aufeinander folgenden Messungen Blutdruckwerte von $\geq 140/90$ mmHg zeigten, klassifiziert. HLP wurde aus der medizinischen Vorgeschichte diagnostiziert. Als Diabetiker*innen wurden Patient*innen bei aktueller Medikation mit Insulin oder oralen Antidiabetika, sowie bei vordiagnostiziertem DM eingestuft. Der Raucherstatus der Studienteilnehmer wurde in aktive, Nicht- und Nie-Raucher eingeteilt. Außerdem wurden die gerauchten Packyears zur Objektivierung anamnestisch ermittelt. Anamnestisch und anhand der medizinischen Vorgeschichte wurden KHK und entsprechende Interventionen, wie Stentgraft und Bypass-OP (CABG) erfragt. VHF wurde über das EKG und die medizinische Vorgeschichte erfasst. Per TTE wurde bei Patient*innen mit einer $EF < 35\%$ eine CHF diagnostiziert. Die Nierenfunktion wurde in Form der eGFR über die CKD-EPI-Formel berechnet.

2.2.3 Blutentnahmen

Die Patient*innen erhielten während des Aufenthaltes in der ZNA drei BE, je eine bei Aufnahme, sowie nach einer Stunde und nach drei Stunden. Bei Aufnahme wurden den Patient*innen 1 Sarstedt S-Monovette K3-EDTA 7,5ml, 1 Sarstedt S-Monovette K3-EDTA 2,6ml, 1 Sarstedt S-Monovette Tri-Na-Citrat 2,9ml, 2 Sarstedt S-Monovetten Serum 7,5ml, 2 Sarstedt S-Monovetten Li-Heparin 7,5ml und 1 BD Vacutainer PAXGene 2,5 ml entnommen. Nach einer Stunde und nach drei Stunden wurden den Patient*innen je weitere 1 Sarstedt S-Monovette K3-EDTA 7,5ml, 1 Sarstedt S-Monovette Tri-Na-Citrat 2,9ml, 2 Sarstedt S-Monovetten Serum 7,5ml, 1 Sarstedt S-Monovette Li-Heparin 7,5ml und 1 BD Vacutainer PAXGene 2,5 ml. Die Gesamtmenge entnommenen Blutes belief sich auf 115,7ml. Aus der BE bei Aufnahme wurde ein kleines Blutbild, CRP, Kreatinin und Harnstoff, eine Blutgasanalyse, hsTnI, hsTnT, CK und CK-MB ermittelt.

2.2.4 EKG

Alle Patient*innen erhielten zwei Zwölf-Kanal-EKGs, je eines bei Erstkontakt und mit der letzten BE nach drei Stunden. Alle EKGs wurden von zwei voneinander unabhängigen Kardiologen ausgewertet. Bei Nichtübereinstimmung wurde eine Überprüfung durch einen dritten, erfahreneren, Kardiologen durchgeführt.

2.2.5 Echokardiographie

Alle Patient*innen erhielten eine TTE durch den diensthabenden Kardiologen der Chest Pain Unit. Alle TTEs wurden von zwei voneinander unabhängigen Kardiologen ausgewertet. Bei Nichtübereinstimmung wurde eine Überprüfung durch einen dritten, erfahreneren, Kardiologen durchgeführt.

2.2.6 Diagnoseadjudikation

Die Diagnose NSTEMI wurde leitliniengerecht bei einem hsTnT Ausgangswert <14 ng/L mit relativem Delta $\geq 50\%$ oder bei einem Ausgangswert >14 ng/L mit relativem Delta $\geq 20\%$ in Kombination mit entsprechender Klinik und infarkttypischen EKG- oder TTE-Veränderungen gestellt (Thygesen et al. 2012a). Die Unterscheidung in NSTEMI und STEMI erfolgte via EKG. Die hsTnI-Werte gingen nicht in die Diagnosestellung mit ein.

2.3 **Probenverarbeitung**

Die Blutproben der ersten 1044 Patient*innen wurden unverzüglich nach Entnahme via Rohrpost an das hauseigene Zentrallabor verschickt und in jedem Fall auf hsTnT, hsTnI, CK sowie CK-MB untersucht. Diese Messungen erfolgten direkt nach der BE ohne vorgeschalteten Gefrierzyklus. Ab Patient*in 1045 wurden die Proben in der ZNA zentrifugiert und dann im Labor aliquotiert.

Zu jedem Entnahmezeitpunkt wurden 1 Sarstedt S-Monovette K3-EDTA 7,5ml, 1 Sarstedt S-Monovette Tri-Na-Citrat 2,9ml, 1 Sarstedt S-Monovette Serum 7,5ml und 1 BD Vacutainer PAXGene 2,5 ml unverzüglich ins Zentrallabor des UKE geschickt, dort gekühlt und binnen 24 Stunden in eine Biobank überführt.

Messungen des hsTnI wurden mit dem ARCHITECT STAT i2000SR highly sensitive Troponin I immunoassay von Abbott Diagnostics durchgeführt. Nach Herstellerangaben lag die Leermessungsgrenze bei 1,3ng/L, die Nachweisbarkeitsgrenze bei 1,9 ng/L und die Quantifizierbarkeitsgrenze unter 10ng/L. Werte bis 50.000 ng/L waren mit diesem Assay detektierbar. In der Normalbevölkerung lag die 99. Perzentile dieses Assays bei 27 ng/L mit einem VC von <5%. In einer kardial gesunden Kohorte (n=2622) zeigten 79,2% der Proband*innen mit diesem Assay cTnI-Werte über der Nachweisbarkeitsgrenze. Mindestens 75% der gemessenen cTnI-Werte in dieser Studie lagen unterhalb der werkseitig angegebenen Quantifizierbarkeitsgrenze. Die dem 10%-VC entsprechende cTnI-Konzentration lag bei 5,2 ng/L und damit deutlich unterhalb der 99. Perzentile (Zeller et al. 2015). Dieser cTnI-Assay erfüllte die von Apple et al. etablierten Kriterien für hochsensitive cTn-Assays (Apple et al. 2012c). Nach dem Scorecard-System ist dieser Assay als leitliniengerechter Level 3 „second generation high sensitivity“ Assay einzustufen (Apple 2009).

Zur Analyse des hsTnT wurde der Elecsys Troponin T high sensitive Immunassay von Roche Diagnostics verwendet. Der Assay wurde auf einem Cobas e411 gemessen. Die 99. Perzentile dieses Assays lag in der Normalbevölkerung bei 14 ng/L mit einem

VC von <10%. Nach Herstellerangaben lag die Leermessungsgrenze bei 3 ng/L, die Nachweisbarkeitsgrenze bei 5 ng/L und die Quantifizierbarkeitsgrenze bei 13 ng/L. Werte bis 10.000 ng/L waren mit diesem Assay detektierbar. (Saenger et al. 2011, Apple et al. 2012c, Apple et al. 2012b, Giannitsis et al. 2010a) In diversen klinisch-chemischen Studien erreichte der Assay an der 99. Perzentile einen VC <10%. Jedoch lag der Anteil der hsTnT-Werte oberhalb der Nachweisbarkeitsgrenze je nach Studie bei 25-42%. Wenn die Leermessungsgrenze des Assays als Grenzwert angelegt wird, kann der Assay in einigen Studien bis zu 80% messbarer Werte erzeugen (Saenger et al. 2011, Apple et al. 2012b, Apple et al. 2012c, Koerbin et al. 2010, Giannitsis et al. 2010a). Allen genannten Studien zufolge erreicht der Assay nach dem von Apple 2009 etablierten Scorecard-System, bei Anlegen der durch den Hersteller ausgegebenen Nachweisbarkeitsgrenze von 5 ng/L, eine Einstufung als leitliniengerechter Level 1 „Contemporary“ Assay (Apple 2009).

In den Studien, die die analytischen Eigenschaften dieses Assays beschreiben schwanken die Anteile von nachweisbaren Werten unterhalb der 99. Perzentile stark zwischen 25% und 100% (Westermann et al. 2017, Giannitsis et al. 2010a, Apple et al. 2012b, Koerbin et al. 2010, Saenger et al. 2011). Allerdings sind die zugrunde gelegten Kriterien uneinheitlich. In den Methoden der genannten Arbeiten wird teils die Leermessungsgrenze, teils die Nachweisbarkeitsgrenze als unterer Grenzwert angelegt. Teilweise wird im Methodenteil auch beschrieben, wie die Nachweisbarkeitsgrenze ermittelt wurde, jedoch entspricht die beschriebene Herangehensweise der CLSI-Empfehlung für die Ermittlung der Leermessungsgrenze. Die Leermessungsgrenze entspricht definitionsgemäß einer Tn-Konzentration unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze. Folglich liegt per Definition immer ein größerer Anteil der gemessenen Werte oberhalb der Leermessungsgrenze. Bei einigen Studien ergibt sich aus dieser Differenz der entscheidende Unterschied, der darüber entscheidet, ob mit dem hsTnT-Assay von Roche mehr oder weniger als die Hälfte der gemessenen Werte unterhalb der 99. Perzentile als „messbar“ ausgewiesen werden. Ob die Leermessungsgrenze oder die Nachweisbarkeitsgrenze als unterer Grenzwert verwendet werden soll, ist nicht einheitlich festgelegt und ebenfalls Teil der aktuellen Debatte (Giannitsis et al. 2010a, Apple et al. 2017).

2.4 Datenverarbeitung

Die Kategorisierung und Überführung aller erhobenen Daten in eine zentrale Excel-Datenbank (Microsoft) erfolgten durch wissenschaftliches Personal und zwei voneinander unabhängige Kardiologen. Alle Entlassdiagnosen wurden auf Basis der

dritten UDMI durch zwei voneinander unabhängige Kardiologen anhand aller während des Primäraufenthaltes gewonnenen anamnestischen, untersuchungstechnischen, laborchemischen, wie apparativen Befunde erstellt und bei Nichtübereinkunft durch einen dritten, erfahreneren, Kardiologen überprüft.

2.5 Statistische Auswertung

2.5.1 Demografische Auswertung

Zur demografischen Auswertung wurden aus der gesamten Studienpopulation sieben Kohorten gebildet, in welchen Alter (<75/≥75), Geschlecht (m/w), aHT (j/n), CHF (j/n), HLP (j/n), DM (j/n), VHF (j/n), KHK in der Vorgeschichte (j/n), AMI in der Vorgeschichte (j/n) und Nierenfunktion (eGFR<45/≥45) ausgewertet wurden.

Die verschiedenen Kohorten enthielten jeweils die Patient*innen mit der Entlassdiagnose eines nicht kardial bedingten Brustschmerzes (NCCP), eines kardial, jedoch nicht koronar, bedingten Brustschmerzes (CNCCP), einer SAP, einer UAP, eines NSTEMI MI 4, eines NSTEMI MI 2 und eines NSTEMI MI 1. Die Auswertung der demografischen Parameter erfolgte mit R 3.3.3 (R Development Core Team).

Die erhobenen kontinuierlichen Variablen sind durch den Median ausgedrückt. In Klammern dahinter ist der Interquartilenabstand (IQR) mit der jeweiligen 25. und 75. Perzentile angegeben. Alle kategorialen Variablen sind durch das jeweilige absolute N und den prozentualen Anteil an der jeweiligen Kohorte beschrieben.

2.5.2 Algorithmen

Es wurden jeweils zwei Algorithmen mit jeweils einem einstündigen und einem dreistündigen Intervall für hsTnT und hsTnI getestet. Jeder Algorithmus bestand aus einem Rule-In- und einem Rule-Out-Arm. Die statistischen Gütekriterien Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV wurden nur aus vollständigen Datensets ermittelt, bei denen keine für den Algorithmus notwendigen hsTn-Werte fehlten. Dadurch ergaben sich jeweils leicht abweichende N-Werte. Die jeweiligen prädiktiven Werte der verschiedenen Algorithmen wurden mittels der Methode von Kosinski miteinander verglichen (Kosinski 2013). Die Algorithmen sind in den Abbildungen 3-6 dargestellt.

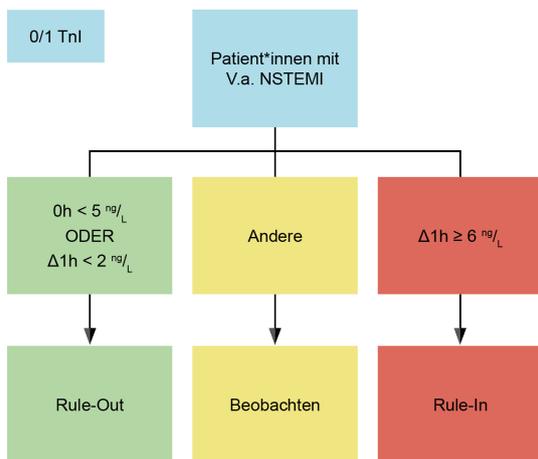


Abb. 3: HsTnI-basierter Algorithmus mit 1-stündigem Intervall, modifiziert nach (Roffi et al. 2016).

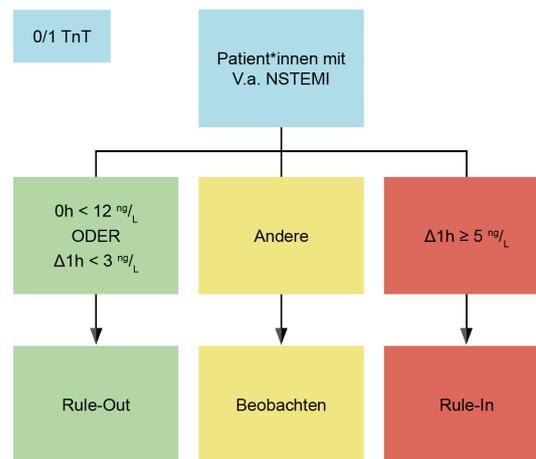


Abb. 4: HsTnT-basierter Algorithmus mit 1-stündigem Intervall, modifiziert nach (Roffi et al. 2016).

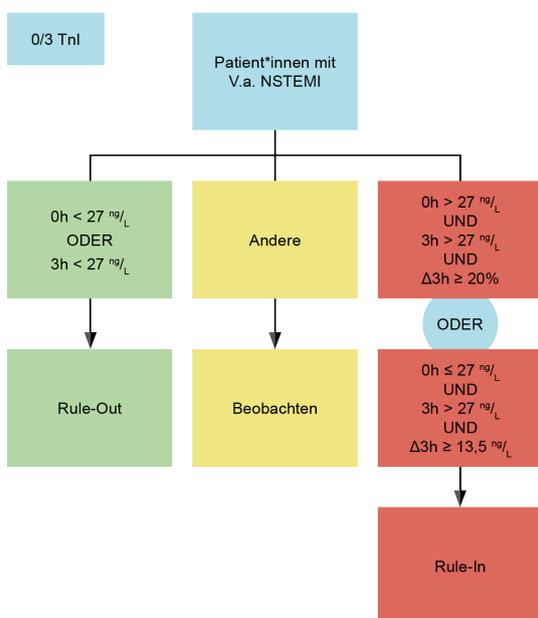


Abb. 4: HsTnI-basierter Algorithmus mit 3-stündigem Intervall, modifiziert nach (Zeller et al. 2015).

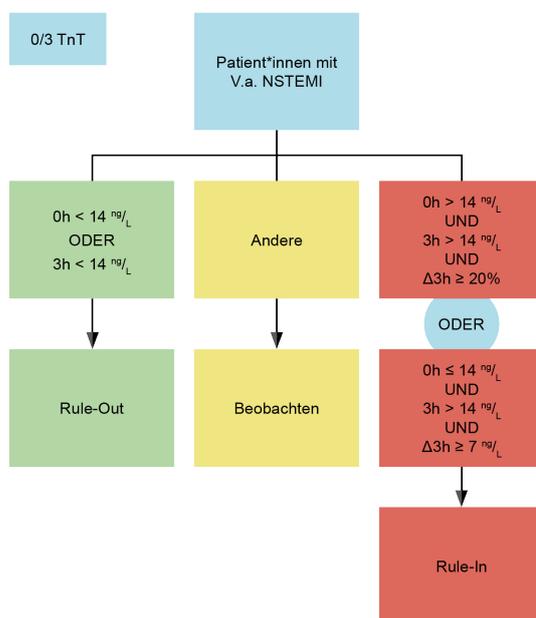


Abb. 6: HsTnT-basierter Algorithmus mit 3-stündigem Intervall, modifiziert nach (Thygesen et al. 2012a).

Der Rule-Out-Arm des einstündigen Algorithmus auf Basis von hsTnI-Messungen (0/1h TnI) schloss die Diagnose NSTEMI aus, wenn der initiale hsTnI-Wert unter 5 ng/L lag oder das absolute Delta nach einer Stunde weniger als 2 ng/L betrug (Roffi et al. 2016). Der Rule-In-Arm von 0/1h TnI erkannte Patient*innen als NSTEMI, wenn das absolute Delta nach einer Stunde mindestens 6 ng/L betrug (Roffi et al. 2016). Der Rule-Out-Arm des einstündigen Algorithmus auf Basis von hsTnT-Messungen (0/1h TnT) schloss die Diagnose NSTEMI aus, wenn der Wert bei Aufnahme unter 12 ng/L lag, oder das absolute Delta nach einer Stunde weniger als 3 ng/L betrug (Roffi et al. 2016). Der Rule-In-Arm von 0/1h TnT erkannte Patient*innen als NSTEMI, wenn das absolute Delta nach einer Stunde mindestens 5 ng/L betrug (Roffi et al. 2016). Der Rule-Out-Arm des dreistündigen Algorithmus auf Basis von hsTnI-Messungen (0/3h

TnI) schloss die Diagnose NSTEMI aus, wenn sowohl der Wert bei Aufnahme, als auch der hsTnI-Wert nach drei Stunden unter der 99. Perzentile in einer kardial gesunden Referenzkohorte lagen, was 27,0 ng/L entspricht (Zeller et al. 2015). Der Rule-In-Arm von 0/3h TnI erkannte Patient*innen als NSTEMI, wenn sowohl der Wert bei Aufnahme als auch die Kontrolle nach drei Stunden über 27 ng/L lagen und das relative Delta nach drei Stunden mindestens 20% betrug, oder wenn der Wert bei Aufnahme höchstens 27 ng/L betrug, die Kontrolle nach drei Stunden jedoch über 27 ng/L lag und das absolute Delta mindestens 13,5 ng/L betrug. Der Rule-Out-Arm des dreistündigen Algorithmus auf Basis von hsTnT-Messungen (0/3h TnT) schloss die Diagnose NSTEMI aus, wenn sowohl der Wert bei Aufnahme als auch die Kontrolle nach drei Stunden unter 14 ng/L lagen. Der Rule-In-Arm von 0/3h TnT erkannte Patient*innen als NSTEMI, wenn sowohl der Wert bei Aufnahme als auch die Kontrolle nach drei Stunden über 14 ng/L lagen und das relative Delta nach drei Stunden mindestens 20% betrug, oder wenn der Wert bei Aufnahme höchstens 14 ng/L betrug, die Kontrolle nach drei Stunden jedoch über 14 ng/L lag und das absolute Delta mindestens 7 ng/L betrug (Thygesen et al. 2012a). Alle Berechnungen erfolgten in R 3.3.3 (R Development Core Team).

2.5.3 Receiver-Operating-Characteristics-Kurven

Die Kohorten NSTEMI 1, NSTEMI 2 und NSTEMI 4 wurden zur Kohorte NSTEMI zusammengefasst. Die Kohorten NCCP, CNCCP, SAP und UAP wurden zur Kohorte Non-AMI (NAMI) zusammengefasst. Im Folgenden wurden aus den Rohdaten der Kohorten NSTEMI und NAMI jeweils für hsTnI und hsTnT zu den Zeitpunkten 0, 1 und 3 Stunden Receiver-Operating-Characteristics (ROC) -Kurven berechnet. Bei diesen Kurven wird für jeden möglichen Grenzwert die jeweilige Falsch-Positiv-Rate (1-Spezifität) auf der X-Achse gegen die zugehörige Sensitivität auf der Y-Achse aufgetragen. Hierüber lässt sich die diagnostische Gesamtgenauigkeit des Assays darstellen und über die jeweilige Area under the Curve (AUC) quantifizieren und miteinander vergleichen. Ein idealer diagnostischer Test hätte eine AUC=1, eine reine Zufallsentscheidung eine AUC=0,5 (Weiß 2008). Es wurden nur die Datensätze verwendet, welche sowohl den entsprechenden hsTnI als auch den zugehörigen hsTnT-Wert enthielten. Zur Detektion statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den AUCs wurden Tests nach E.R.DeLong, DeLong und Clarke-Pearson durchgeführt (DeLong et al. 1988). Die ROC-Kurven wurden mit R 3.3.3 (R Development Core Team) erstellt.

2.5.4 Abbildungen und Diagramme

Alle beigefügten Diagramme wurden mit R 3.3.3 (R Development Core Team) erstellt und teilweise mit Adobe Illustrator (Adobe Systems Software Ireland Limited) grafisch aufbereitet.

Die beigefügten Abbildungen wurden mit Adobe Illustrator (Adobe Systems Software Ireland Limited) erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Demografie

1489 Patient*innen mit einem medianen Alter von 64 Jahren, davon 950 Männer (63,8%) und 539 Frauen (36,2%), wurden in die BACC Studie aufgenommen.

Von diesen erhielten 285 die Diagnose NSTEMI (19,1%), davon 180 NSTEMI Typ 1 (12,1%), 104 NSTEMI Typ 2 (7,0%) und 1 NSTEMI Typ 4 (0,1%).

185 Patient*innen erhielten die Diagnose UAP (12,4%), 16 SAP (1,1%), 398 wurden als CNCCP (26,7%) und die verbliebenen 605 als NCCP eingestuft (40,6%).

Detaillierte Ergebnisse können der beigefügten Tabelle 1 entnommen werden.

	Gesamt (N=1489)	NCCP (N=605)	CNCCP (N=398)	SAP (N=16)	UAP (N=185)	NSTEMI 4 (N=1)	NSTEMI 2 (N=104)	NSTEMI 1 (N=180)	STEMI (N=78)
Alter (Jahre)	65.0 (51.0, 75.0)	56.0 (45.0, 71.0)	70.0 (55.0, 77.0)	66.5 (55.0, 75.2)	68.0 (58.0, 76.0)	78.0 (61.0, 95.0)	72.0 (61.0, 78.0)	69.0 (59.7, 76.0)	61.5 (52.0, 72.0)
Männliches Geschlecht (%)	1057 (64.4)	403 (63.8)	246 (58.9)	8 (50.0)	145 (73.2)	2 (100)	57 (52.8)	136 (72.0)	60 (76.9)
BMI (kg/m ²)	26.1 (23.6, 29.4)	25.6 (22.5, 28.9)	26.4 (24.1, 29.9)	25.6 (22.9, 28.3)	26.5 (24.7, 29.3)	29.1 (29.1, 29.1)	26.2 (22.8, 28.9)	26.7 (24.2, 30.0)	26.2 (23.8, 28.6)
aHT (%)	1108 (67.8)	317 (50.3)	324 (77.9)	14 (87.5)	167 (85.2)	2 (100)	81 (75.0)	155 (82.4)	48 (61.5)
HLP (%)	641 (39.1)	157 (24.8)	157 (37.6)	11 (68.8)	139 (70.2)	1 (50.0)	42 (38.9)	109 (57.7)	25 (32.1)
DM2 (%)	218 (13.4)	54 (8.6)	66 (16.1)	1 (6.2)	32 (16.4)	0 (0)	12 (11.1)	43 (22.9)	10 (13.3)
Ex-Raucher (%)	478 (29.2)	162 (25.7)	131 (31.4)	7 (43.8)	72 (36.5)	0 (0)	31 (28.7)	62 (32.8)	13 (16.9)
Aktive Raucher (%)	397 (24.3)	182 (28.8)	60 (14.4)	4 (25.0)	41 (20.8)	0 (0)	20 (18.5)	52 (27.5)	38 (49.4)
KHK/CABG/PCI in der Vorgeschichte (%)	548 (33.4)	109 (17.2)	127 (30.4)	13 (81.2)	157 (79.3)	2 (100)	31 (28.7)	96 (50.8)	13 (16.7)
AMI in der Vorgeschichte (%)	265 (16.2)	46 (7.3)	56 (13.4)	7 (43.8)	77 (38.9)	0 (0)	16 (14.8)	55 (29.3)	8 (10.3)
VHF (%)	276 (16.8)	42 (6.7)	154 (36.8)	2 (12.5)	19 (9.6)	0 (0)	35 (32.4)	20 (10.6)	4 (5.2)
CHF (%)	241 (14.7)	35 (5.5)	99 (23.7)	4 (25.0)	33 (16.7)	0 (0)	26 (24.1)	36 (19.0)	8 (10.3)
CRP (mg/L)	4.9 (4.9, 7.0)	4.9 (4.9, 8.0)	4.9 (4.9, 7.0)	4.9 (4.9, 4.9)	4.9 (4.9, 5.0)	43.5 (9.0, 78.0)	4.9 (4.9, 13.8)	4.9 (4.9, 8.0)	4.9 (4.9, 9.2)
Kreatinin (mg/dL)	1.0 (0.8, 1.2)	0.9 (0.8, 1.1)	1.0 (0.8, 1.2)	1.0 (0.8, 1.2)	1.0 (0.8, 1.2)	1.4 (1.3, 1.5)	1.1 (0.8, 1.2)	1.1 (0.9, 1.3)	1.1 (0.9, 1.2)
eGFR (mL/min for 1.73m ²)	76.8 (58.5, 92.4)	86.1 (68.8, 98.5)	70.6 (53.0, 86.9)	67.4 (54.4, 91.6)	76.8 (57.1, 92.0)	47.4 (38.1, 56.8)	64.0 (51.8, 80.0)	69.3 (50.3, 82.8)	74.8 (57.9, 88.9)
eGFR ≤ 45 mL/min for 1.73m ² No. (%)	201 (12.4)	45 (7.1)	65 (15.8)	2 (12.5)	27 (13.8)	1 (50.0)	19 (17.9)	34 (18.1)	8 (10.4)
CK 0h (U/l)	105.0 (75.0, 162.6)	103.5 (73.0, 148.6)	98.0 (70.9, 144.1)	93.0 (58.8, 166.0)	102.0 (78.0, 149.1)	117.5 (68.0, 167.0)	115.5 (75.9, 203.4)	130.0 (84.7, 224.0)	184.0 (94.4, 296.2)
CK 1h (U/l)	100.5 (71.0, 159.1)	98.0 (69.0, 143.0)	90.0 (63.9, 135.1)	100.0 (45.5, 158.4)	94.0 (72.9, 140.1)	114.0 (68.0, 160.0)	108.0 (73.9, 190.0)	129.0 (83.2, 211.5)	262.0 (131.5, 635.3)
CK 3h (U/l)	100.0 (69.0, 158.0)	95.0 (65.0, 137.6)	88.0 (61.0, 128.8)	88.5 (43.4, 120.8)	92.0 (67.9, 134.3)	112.0 (67.0, 157.0)	114.0 (73.3, 211.0)	142.0 (92.3, 254.3)	533.5 (193.7, 1646.4)

hs-TnI 0h (ng/L)	6.8 (3.1, 20.1)	3.7 (1.9, 6.7)	7.0 (3.3, 14.4)	8.8 (4.4, 13.3)	7.5 (3.8, 14.3)	112.8 (112.8, 112.8)	29.2 (11.5, 277.5)	116.1 (25.9, 1040.9)	152.3 (18.8, 4621.2)
hs-TnI 1h (ng/L)	7.1 (3.0, 26.3)	3.5 (2.0, 6.5)	7.2 (3.4, 14.4)	7.5 (3.9, 12.3)	6.7 (3.4, 15.6)	145.2 (109.4, 181.1)	51.5 (20.8, 302.3)	276.3 (53.0, 1325.0)	1178.9 (207.8, 6770.3)
hs-TnI 3h (ng/L)	8.2 (3.5, 36.1)	4.5 (2.1, 7.9)	8.1 (4.0, 16.0)	10.0 (3.3, 21.7)	7.6 (3.5, 17.3)	99.1 (99.1, 99.1)	126.7 (35.1, 693.6)	505.3 (97.8, 2008.4)	7227.2 (1803.6, 47632.1)
hs-TnT 0h (ng/L)	10.0 (5.0, 25.0)	6.0 (3.0, 10.0)	10.0 (6.0, 20.0)	9.0 (6.4, 16.2)	11.0 (6.0, 22.3)	106.0 (80.0, 132.0)	28.0 (15.0, 121.3)	66.0 (23.0, 194.7)	57.0 (16.0, 461.0)
hs-TnT 1h (ng/L)	11.0 (5.0, 28.0)	6.0 (3.0, 10.0)	10.0 (6.0, 18.6)	8.0 (4.0, 14.8)	11.0 (6.0, 20.1)	104.0 (76.0, 132.0)	43.0 (21.0, 126.1)	85.0 (41.4, 231.5)	373.0 (82.0, 1072.0)
hs-TnT 3h (ng/L)	11.0 (5.0, 31.0)	6.0 (3.0, 10.0)	10.0 (6.0, 19.0)	9.0 (5.0, 14.3)	11.0 (6.0, 20.0)	100.5 (67.0, 134.0)	63.0 (30.0, 150.4)	129.5 (51.4, 295.9)	879.5 (314.7, 3585.7)

Tabelle 1: Demografische Ergebnisse. Kategoriale Variablen angegeben in absoluter Anzahl (%), kontinuierliche Variablen angegeben in Median (unteres Quartil; oberes Quartil)

NAMI-Patient*innen waren im Median 7 Jahre jünger als NSTEMI-Patient*innen ($p < 0,001$). NSTEMI-Patient*innen litten signifikant häufiger an klassischen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse wie aHT ($p < 0,001$), DM ($p = 0,012$) und HLP ($p < 0,001$). Bei ihnen war zudem statistisch signifikant häufiger als bei NAMI-Patient*innen bereits eine KHK-Diagnose in der Vorgeschichte bekannt, oder es war bereits eine Intervention im Sinne einer PCI oder CABG erfolgt ($p = 0,0011$). Auch hatten Patient*innen aus der NSTEMI-Kohorte signifikant häufiger bereits AMI in der Vorgeschichte ($p < 0,001$) und waren statistisch signifikant häufiger von CHF betroffen ($p = 0,0021$). Patient*innen aus der NSTEMI-Kohorte hatten im Median eine zwar leicht aber signifikant verminderte eGFR im Vergleich zu NAMI-Patient*innen ($p < 0,001$). Zudem war eine CNI im Stadium 3b oder höher, entsprechend einer eGFR von $\leq 45 \text{ ml/Min for } 1,73 \text{ m}^2$, in der NSTEMI-Kohorte signifikant häufiger ($p = 0,0019$).

3.2 Troponin-Werte

In der Kohorte NCCP betrug der mediane hsTnI-Wert bei Aufnahme, nach einer Stunde und nach drei Stunden respektive $3,7 \text{ ng/L}$ (1,9; 6,7), $3,5 \text{ ng/L}$ (2,1; 6,4) und $4,4 \text{ ng/L}$ (2,1; 7,9). Bei Aufnahme lagen in dieser Kohorte 75,2% der gemessenen Werte oberhalb der Nachweisbarkeitsgrenze von $1,9 \text{ ng/L}$. Der mediane hsTnT-Wert betrug in dieser Kohorte bei Aufnahme, nach einer und nach drei Stunden $6,0 \text{ ng/L}$ (3,0; 10,0). Bei Aufnahme lagen in dieser Kohorte 63,8% der gemessenen Werte oberhalb der Nachweisbarkeitsgrenze von 5 ng/L . In der Kohorte CNCCP betrug der mediane hsTnI-Wert bei Aufnahme, nach einer Stunde und nach drei Stunden respektive $7,0 \text{ ng/L}$ (3,3; 14,4), $7,1 \text{ ng/L}$ (3,2; 13,6) und $8,0 \text{ ng/L}$ (3,8; 15,9). Der mediane hsTnT-Wert betrug in dieser Kohorte bei Aufnahme, nach einer und nach drei Stunden respektive $10,0 \text{ ng/L}$

(6,0; 19,1), 10,0 ng/L (6,0; 18,0) und 10,0 ng/L (5,2; 19,0). In der Kohorte NSTEMI 2 betrug der mediane hsTnI-Wert bei Aufnahme, nach einer Stunde und nach drei Stunden respektive 29,2 ng/L (11,5; 277,5), 49,6 ng/L (20,8; 294,3) und 121,0 ng/L (34,7; 669,7). Der mediane hsTnT-Wert betrug in dieser Kohorte bei Aufnahme, nach einer und nach drei Stunden respektive 28,0 ng/L (14,4; 117,3), 40,5 ng/L (21,0; 126,1) und 62,0 ng/L (29,8; 149,1). In der Kohorte NSTEMI 1 betrug der mediane hsTnI-Wert bei Aufnahme, nach einer Stunde und nach drei Stunden respektive 116,1 ng/L (25,9; 1040,9), 261,0 ng/L (52,7; 1379,2) und 505,3 ng/L (94,2; 2008,4). Der mediane hsTnT-Wert betrug in dieser Kohorte bei Aufnahme, nach einer und nach drei Stunden respektive 63,0 ng/L (22,4; 206,4), 84,0 ng/L (41,0; 235,7) und 129,0 ng/L (51,0; 297,2). Die Unterschiede der hsTn-Werte zwischen den Kohorten NAMI und NSTEMI waren zu allen Messzeitpunkten statistisch signifikant ($p < 0,001$). Die ermittelten Tn-Werte sind in den Abbildungen 7 und 8 als Boxplots grafisch dargestellt.

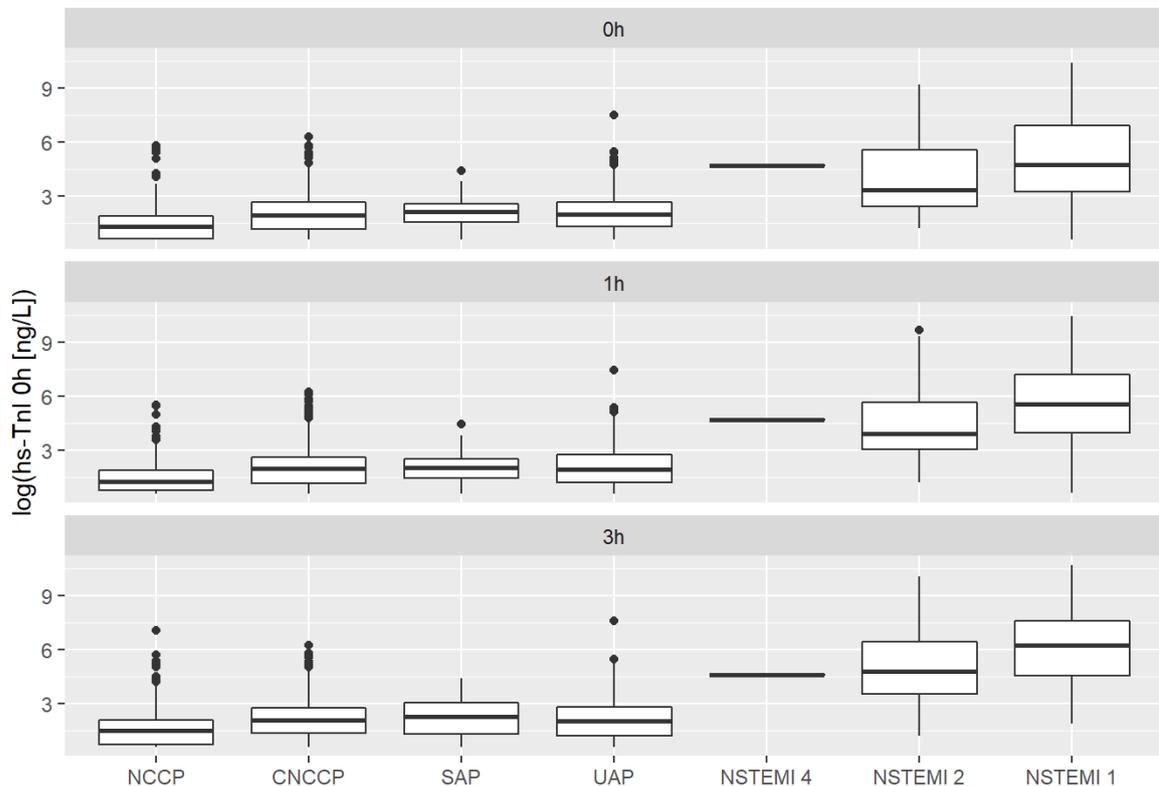


Abb. 7: Boxplots der hsTnI-Werte, geordnet nach Entnahmezeitpunkt und Subkohorte

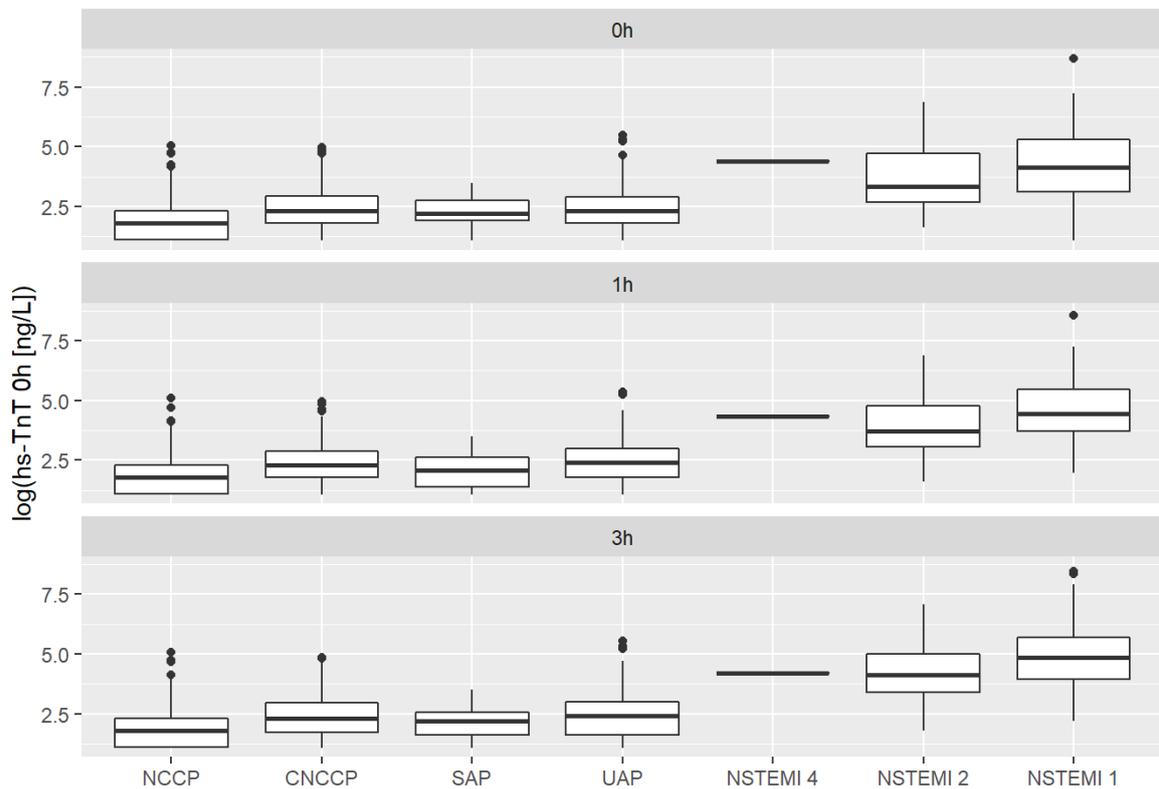


Abb. 8: Boxplots der hsTnT-Werte, geordnet nach Entnahmezeitpunkt und Subkohorte

3.3 Auswertung der ROC-Kurven

Für hsTnT zeigte sich zum Aufnahmezeitpunkt eine AUC von 0,88 (95%-CI: 0,86; 0,90), nach einer Stunde eine AUC von 0,93 (95%-CI: 0,92; 0,95) und nach drei Stunden eine AUC von 0,95 (95%-CI: 0,94; 0,96). Dagegen erzielte hsTnI bei Aufnahme, nach einer und nach drei Stunden respektive eine AUC von 0,89 (95%-CI: 0,87; 0,92), 0,94 (95%-CI: 0,93; 0,96) und 0,96 (95%-CI: 0,95; 0,97). Die ROC-Kurven von hsTnI und hsTnT wurden zu jedem der drei Entnahmezeitpunkte über einen Test nach DeLong und Clarke-Pearson miteinander verglichen. Zu Stunde 0 ergab dieser einen p-Wert von 0,041, nach einer Stunde 0,21 und nach drei Stunden 0,23.

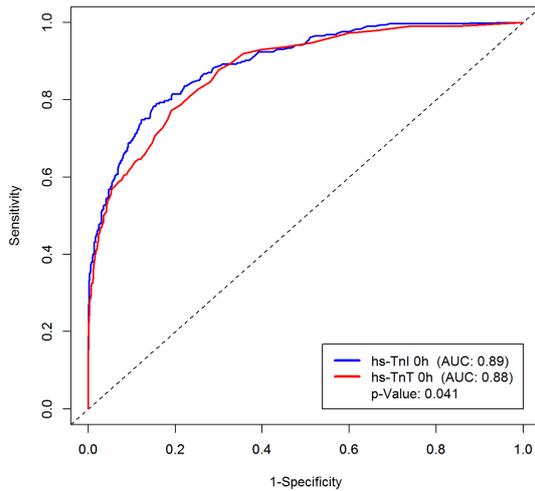


Abb. 9: ROC-Kurven NSTEMI vs. NAMI bei Aufnahme für hsTnT und hsTnI

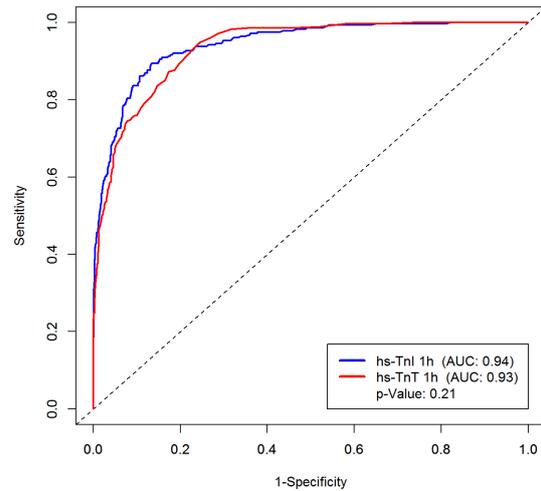


Abb. 10: ROC-Kurven NSTEMI vs. NAMI nach 1h für hsTnT und hsTnI

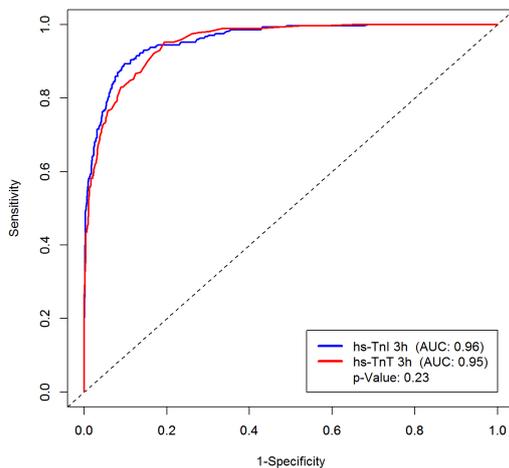


Abb. 11: ROC-Kurven NSTEMI vs. NAMI nach 3h für hsTnT und hsTnI

3.4 Auswertung der Algorithmen

Basierend auf 1434 Patient*innen zeigte der Rule-Out-Arm des 0/1h Algorithmus basierend auf hsTnI eine Sensitivität von 0,989 (95%-CI: 0,968; 0,998), einen NPV von 0,994 (95%-CI: 0,981; 0,999) und eine Spezifität von 0,399 (95%-CI: 0,371; 0,428). Basierend auf 1448 Patient*innen zeigte der Rule-Out-Arm des 0/1h Algorithmus auf Basis von hsTnT eine Sensitivität von 0,993 (95%-CI: 0,974; 0,999), einen NPV von 0,997 (95%-CI: 0,99; 1,0) und eine Spezifität von 0,608 (95%-CI: 0,579; 0,636). Die NPV von 0/1h TnI und 0/1h TnT unterschieden sich statistisch signifikant voneinander ($p < 0,001$). Basierend auf 1427 Patient*innen zeigte der Rule-Out-Arm des 0/3h Algorithmus auf Basis von hsTnI eine Sensitivität von 0,889 (95%-CI: 0,846; 0,924),

einen NPV von 0,972 (95%-CI: 0,96; 0,981) und eine Spezifität von 0,894 (95%-CI: 0,874; 0,911). 0/3h TnI konnte 74,5% der Patient*innen einer Diagnose zuordnen. Basierend auf 1459 Patient*innen zeigte der Rule-Out-Arm des 0/3h Algorithmus auf Basis von hsTnT eine Sensitivität von 0,993 (95%-CI: 0,974; 0,999), einen NPV von 0,998 (95%-CI: 0,991; 1,0) und eine Spezifität von 0,699 (95%-CI: 0,672; 0,725). 0/3h TnT konnte 56,8% der Patient*innen einer Diagnose zuordnen. Die NPV von 0/3h TnI und 0/3h TnT unterschieden sich nicht statistisch signifikant voneinander ($p=0,23$). Abbildung 12 zeigt die NPV-Werte aller getesteten Rule-Out-Algorithmen inklusive ihres 95%-CI.

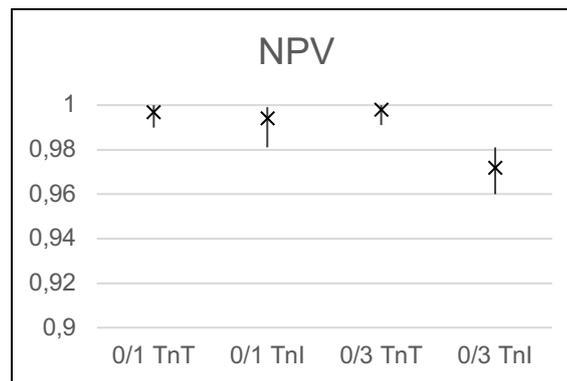


Abb. 12: NPV der getesteten Algorithmen mit 95%-CI

Basierend auf 1434 Patient*innen zeigte der Rule-In-Arm des 0/1h Algorithmus auf Basis von hsTnI einen PPV von 0,675 (95%-CI: 0,621; 0,726), eine Sensitivität von 0,788 (95%-CI: 0,735; 0,835) und eine Spezifität von 0,91 (95%-CI: 0,892; 0,926). Basierend auf 1448 Patient*innen zeigte der Rule-In-Arm des 0/1h Algorithmus auf Basis von hsTnT einen PPV von 0,723 (95%-CI: 0,666; 0,766), eine Sensitivität von 0,71 (95%-CI: 0,653; 0,763) und eine Spezifität von 0,936 (95%-CI: 0,92; 0,949). Die PPV von 0/1h TnI und 0/1h TnT unterschieden sich nicht statistisch signifikant voneinander ($p=0,12$). Basierend auf 1427 Patient*innen zeigte der Rule-In-Arm des 0/3h Algorithmus auf Basis von hsTnI einen PPV von 0,856 (95%-CI: 0,799; 0,902), eine Sensitivität von 0,616 (95%-CI: 0,555; 0,674) und eine Spezifität von 0,976 (95%-CI: 0,965; 0,984). Basierend auf 1459 Patient*innen zeigte der Rule-In-Arm des 0/3h Algorithmus auf Basis von hsTnT einen PPV von 0,838 (95%-CI: 0,78; 0,886), eine Sensitivität von 0,615 (95%-CI: 0,555; 0,673) und eine Spezifität von 0,972 (95%-CI: 0,961; 0,981). Die PPV von 0/3h TnI und 0/3h TnT unterschieden sich nicht statistisch signifikant voneinander ($p=0,51$).

Abbildung 13 zeigt die PPV-Werte aller getesteten Rule-In-Algorithmen inklusive ihres 95%-CI.

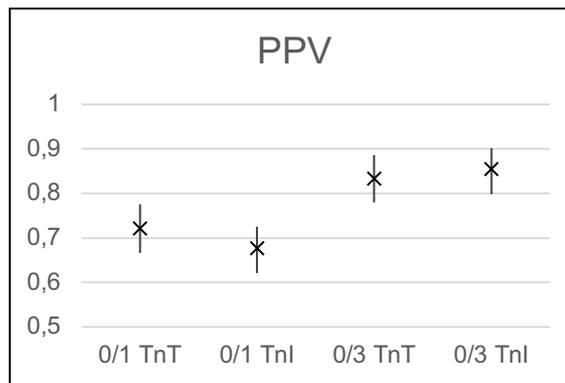


Abb. 13: PPV der getesteten Algorithmen mit 95%-CI

Die statistischen Gütekriterien aller Teilalgorithmen finden sich in den Tabellen 2-5.

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	TP+FP	FN+TN	TP+FN	TN+FP	N	p-Wert
0/1h Tnl	98,9 (96,8; 99,8)	39,9 (37,1; 42,8)	28,0 (25,2; 30,9)	99,4 (98,1; 99,9)	271+697 =968	3+463 =466	271+3 =274	463+697 =1160	1434	0,23
0/1h TnT	99,3 (97,4; 99,9)	60,8 (57,9; 63,6)	37,3 (33,8; 40,9)	99,7 (99,0; 100,0)	274+460 =734	2+712 =714	274+2 =276	712+460 =1172	1448	

Tabelle 2: Statistische Gütekriterien der Rule-Out-Teilalgorithmen nach einer Stunde inkl. zugehöriger 95%-CI.

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	TP+FP	FN+TN	TP+FN	TN+FP	N	p-Wert
0/1h Tnl	78,8 (73,5; 83,5)	91,0 (89,2; 92,6)	67,5 (62,1; 72,6)	94,8 (93,3; 96,0)	216+104 =320	58+1056 =1114	216+58 =274	1056+104 =1160	1434	0,12
0/1h TnT	71,0 (65,3; 76,3)	93,6 (92,0; 94,9)	72,3 (66,6; 77,6)	93,2 (91,6; 94,6)	196+75 =271	80+1097 =1177	196+80 =276	1097+75 =1172	1448	

Tabelle 3: Statistische Gütekriterien der Rule-In-Teilalgorithmen nach einer Stunde inkl. zugehöriger 95%-CI.

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	TP+FP	FN+TN	TP+FN	TN+FP	N	p-Wert
0/3h Tnl	88,9 (84,6; 92,4)	89,4 (87,4; 91,1)	66,2 (61,1; 71,1)	97,2 (96,0; 98,1)	241+123 =364	30+1033 =1063	241+30 =271	1033+123 =1156	1427	<0,001
0/3h TnT	99,3 (97,4; 99,9)	69,9 (67,2; 72,5)	43,7 (39,8; 47,7)	99,8 (99,1; 100,0)	276+355 =631	2+826 =828	276+2 =278	826+355 =1181	1459	

Tabelle 4: Statistische Gütekriterien der Rule-Out-Teilalgorithmen nach drei Stunden inkl. zugehöriger 95%-CI.

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	TP+FP	FN+TN	TP+FN	TN+FP	N	p-Wert
0/3h Tnl	61,6 (55,5; 67,4)	97,6 (96,5; 98,4)	85,6 (79,9; 90,2)	91,6 (89,9; 93,1)	167+28 =195	104+1128 =1232	167+104 =271	1128+28 =1156	1427	0,51
0/3h TnT	61,5 (55,5; 67,3)	97,2 (96,1; 98,1)	83,8 (78,0; 88,6)	91,5 (89,8; 93,0)	171+33 =204	107+1148 =1255	171+107 =278	1148+33 =1181	1459	

Tabelle 5: Statistische Gütekriterien der Rule-In-Teilalgorithmen nach drei Stunden inkl. zugehöriger 95%-CI.

Beim 0/1h Tnl und TnT Algorithmus konnten 648 Patient*innen (45,2%), bzw. 463 Patient*innen (32,0%) keinem Arm des Algorithmus zugeordnet werden. Beim 0/3h

TnI und TnT Algorithmus konnten 169 Patient*innen (11,8%), bzw. 427 Patient*innen (29,3%) keinem Arm des Algorithmus zugeordnet werden.

Die Abbildungen 14-17 zeigen alle getesteten Algorithmen inklusive der jeweiligen statistischen Gütekriterien und der Anzahl der nicht eindeutig zuordenbaren Patient*innen.

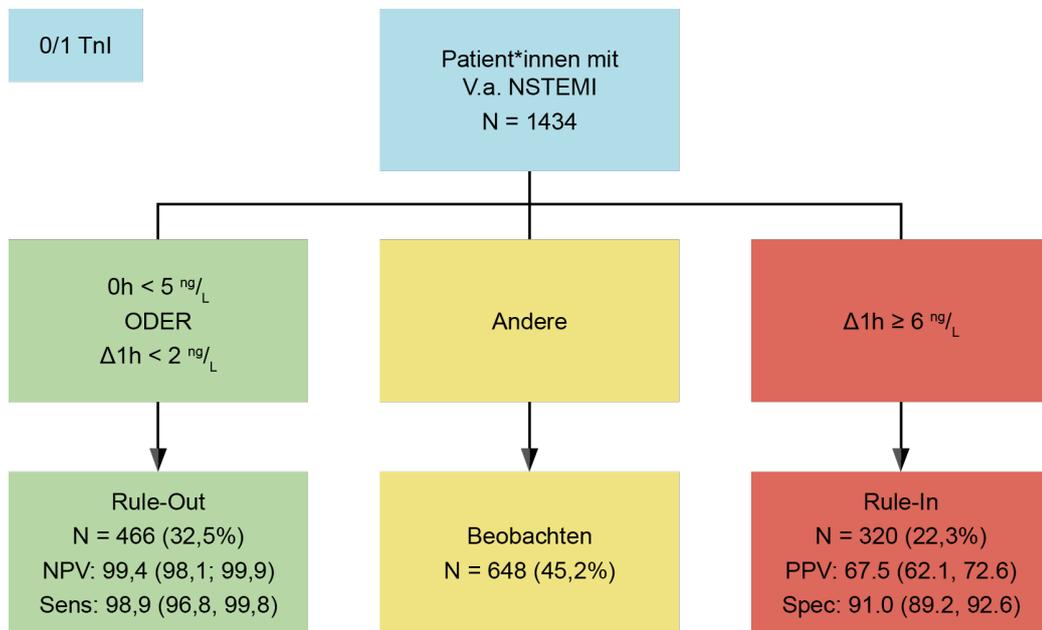


Abb. 14: Einstündiger auf hsTnI basierender Algorithmus mit absolutem Delta inkl. statistischer Gütekriterien, zugehörigen 95%CI und Anteil nicht eindeutig zuordenbarer Patient*innen.

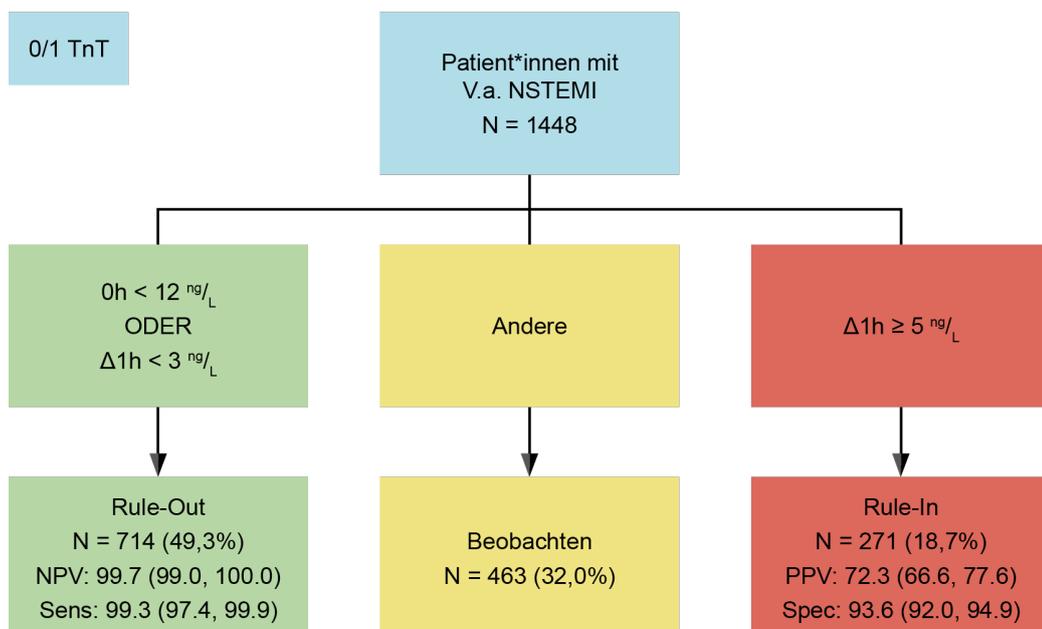


Abb. 15: Einstündiger auf hsTnT basierender Algorithmus mit absolutem Delta inkl. statistischer Gütekriterien, zugehörigen 95%CI und Anteil nicht eindeutig zuordenbarer Patient*innen.

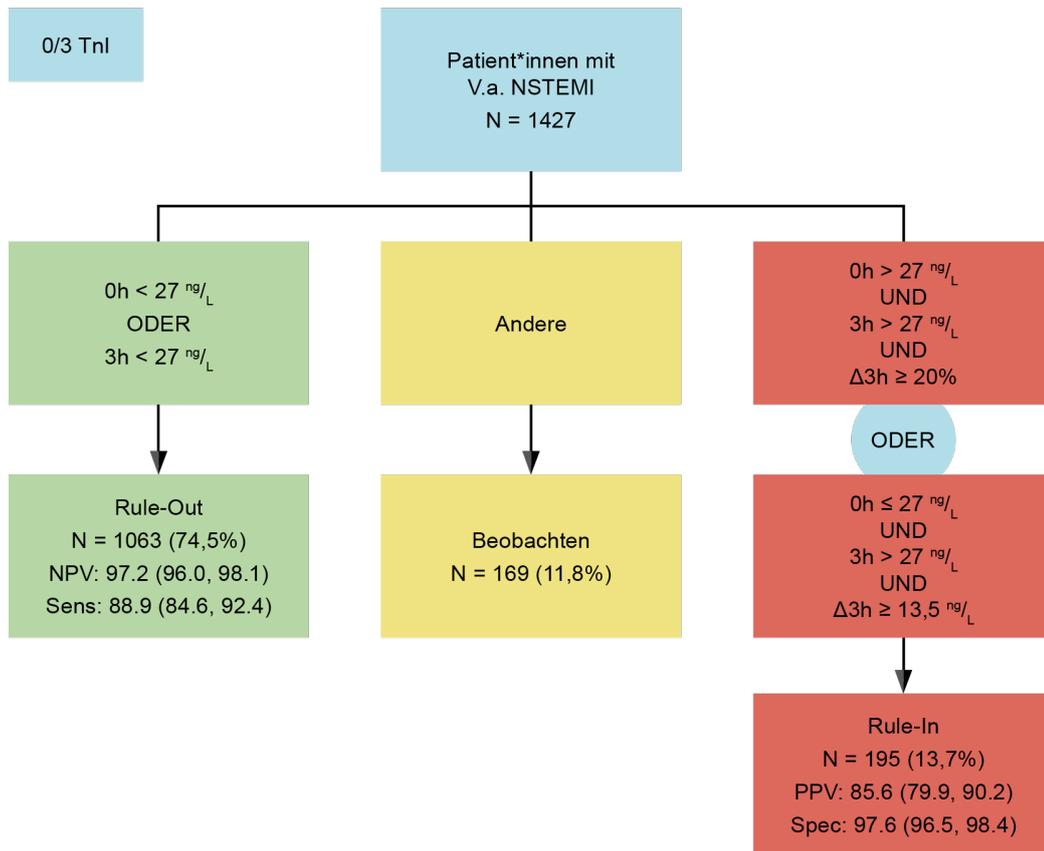


Abb. 16: Dreistündiger auf hsTnI basierender Algorithmus mit absolutem oder relativem Delta inkl. statistischer Gütekriterien, zugehörigen 95%CI und Anteil nicht eindeutig zuordenbarer Patient*innen.

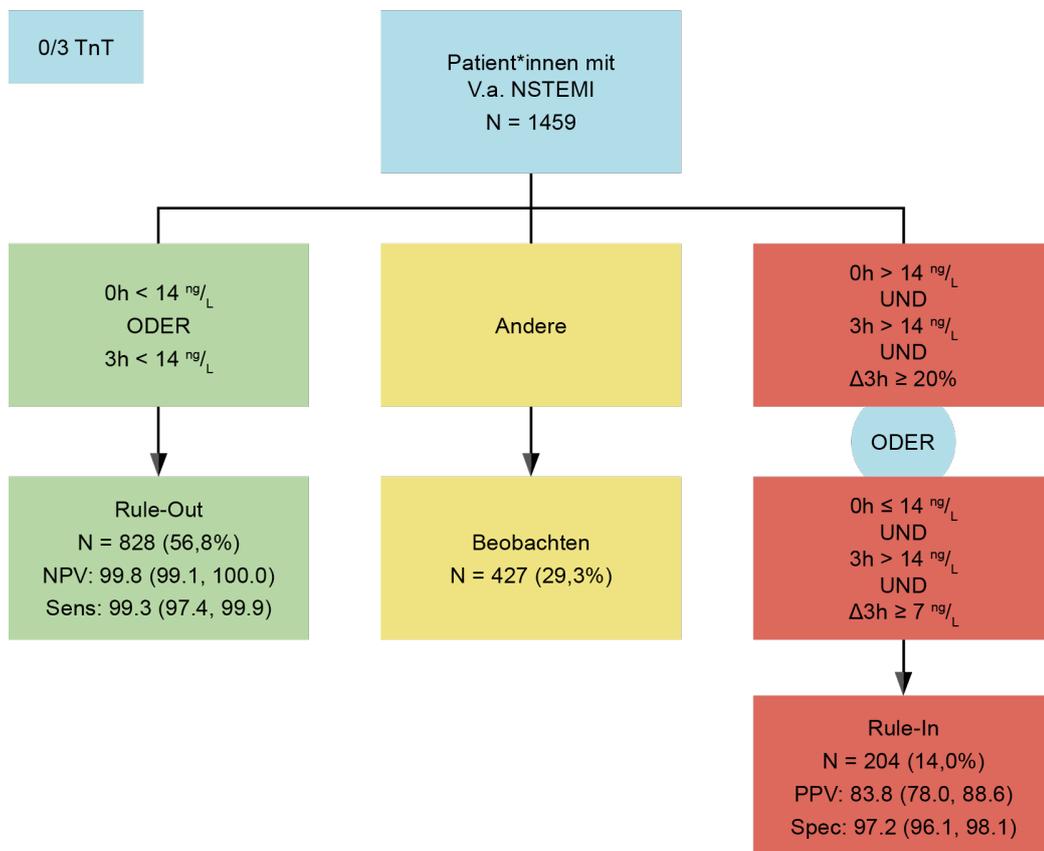


Abb. 5: Dreistündiger auf hsTnT basierender Algorithmus mit absolutem oder relativem Delta inkl. statistischer Gütekriterien, zugehörigen 95%CI und Anteil nicht eindeutig zuordenbarer Patient*innen.

4 Diskussion

Folgende Ergebnisse dieser Arbeit sind als zentral herauszuheben:

Die diagnostische Gesamtgenauigkeit von hsTnI war der von hsTnT ebenbürtig. Bei Einbindung in leitlinienkonforme Algorithmen mit Assay-spezifischen absoluten Deltas zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen hsTnT und hsTnI. Beide in dieser Arbeit untersuchten hsTn-Assays erreichten bei Einbindung in 1-stündige Algorithmen mit Assay-spezifischen absoluten Deltas sehr hohe NPV-Werte über 99% bei gleichzeitig hohen PPV-Werten. Sie scheinen daher gut geeignet für den Einsatz in Notaufnahmen und garantieren ein hohes Maß an diagnostischer Sicherheit und Genauigkeit. Mit allen untersuchten Algorithmen lässt sich ein Großteil der Patient*innen einer definitiven Diagnose zuordnen. Der Anteil der inkonklusiven Ergebnisse war bei den 3-stündigen Algorithmen kleiner als bei den 1-stündigen Algorithmen.

4.1 Demografie

Mittlerweile existieren einige gut mit der BACC-Kohorte vergleichbare klinische Kohorten, wie APACE, ADAPT, StenoCardia, TRAPID-AMI und andere (Westermann et al. 2017, Than et al. 2012, Boeddinghaus et al. 2016, Rubini Gimenez et al. 2015, Twerenbold et al. 2018a, Mueller et al. 2016, Keller et al. 2011, Keller et al. 2009). Insbesondere die APACE-Kohorte ist BACC sehr ähnlich und daher gut mit ihr vergleichbar (Twerenbold et al. 2018a). Der Anteil der Patient*innen mit kurzer Symptombdauer in der BACC-Kohorte ist signifikant größer als in der APACE-Kohorte (34% vs. 28%; $p < 0,001$). BACC-Patient*innen waren zudem im Median 4 Jahre älter (65 Jahre vs. 61 Jahre; $p < 0,001$), waren häufiger männlichen Geschlechtes (36% vs. 32%; $p = 0,04$) und hatten eine signifikant schlechtere Nierenfunktion, gemessen an der medianen Kreatinin-Clearance ($77 \text{ mL/min/1.73m}^2$ vs. $89 \text{ mL/min/1.73m}^2$; $p < 0,001$). Auch im Vergleich zu anderen Studienkohorten mit ähnlichen Populationen fällt auf, dass BACC-Patient*innen im Median meist älter sind und häufiger an aHT leiden. Die Prävalenz anderer Risikofaktoren wie aktiver Raucherstatus, DM und HLP ist in der BACC-Kohorte aber ähnlich hoch wie in vergleichbaren Kohorten. Insgesamt haben BACC-Patient*innen häufiger Merkmale, welche die diagnostische Genauigkeit von hsTn-Algorithmen beeinträchtigen und gleichzeitig ein höheres kardiovaskuläres Gesamtrisiko widerspiegeln (Twerenbold et al. 2018a, Collet et al. 2020). Von allen Studienteilnehmern erhielten 19,1% die Diagnose NSTEMI, von denen mit 63,2% die größte Untergruppe der Subkohorte NSTEMI1 zuzuordnen waren. Im Vergleich mit anderen Kohortenstudien, die hsTn in einem ähnlichen Setting untersucht haben

entspricht dies einer eher hohen Prävalenz. Die meisten anderen Kohorten mit ähnlicher Studiensituation berichten Prävalenzen von 5-10% (Westermann et al. 2017, Bandstein et al. 2014, Mokhtari et al. 2016, Goorden et al. 2016, Carlton et al. 2016). Da der PPV und NPV von der Prävalenz der getesteten Erkrankung in der Studienpopulation beeinflusst werden, wird der PPV der getesteten Rule-In-Algorithmen möglicherweise leicht überschätzt. Gleichzeitig wird der NPV der getesteten Rule-Out-Algorithmen möglicherweise leicht unterschätzt (Altman und Bland 1994, Weiß 2008).

4.2 Interpretation der ROC-Kurven

Bei Aufnahme erreichte der Unterschied zwischen den AUCs der ROC-Kurven von hsTnI und hsTnT statistische Signifikanz ($p=0,041$). Jedoch war der Unterschied so geringfügig (0,88 vs. 0,89), dass die klinische Relevanz dieses Unterschieds minimal erscheint. Zu den übrigen Messzeitpunkten erreichten die Unterschiede zwischen hsTnI und hsTnT zudem keine statistische Signifikanz. Die Assays sind daher als gleichwertig anzusehen. Beide untersuchten Assays zeigten zu den späteren Messzeitpunkten höhere AUC-Werte als zu den jeweils vorangegangenen. Diese Ergebnisse sind kongruent mit den Ergebnissen der APACE-Studie und anderer Studien, die vergleichbare Kohorten untersucht haben und passen zur These der unterschiedlichen Kinetik der Tn-Freisetzung (Rubini Gimenez et al. 2014, Reichlin et al. 2009). Die AUC beider in dieser Promotionsarbeit untersuchten hsTn-Assays lag bei Aufnahme deutlich niedriger als in anderen vergleichbaren Studien (Rubini Gimenez et al. 2014, Boeddinghaus et al. 2018a, Boeddinghaus et al. 2019a, Boeddinghaus et al. 2019b). Lediglich die Studie von Rubini Giménez et al. aus dem Jahr 2014 zeigte für die Subkohorte der Patient*innen mit geringer Symptombdauer AUC-Werte für hsTnT (AUC: 0,89) und hsTnI (AUC: 0,92), welche mit den AUC-Werten dieser Studie vergleichbar waren (Rubini Gimenez et al. 2014). In derselben Studie konnte auch gezeigt werden, dass der hsTnI-Assay von Abbott bezüglich der AUC bei Patient*innen mit kurzer Symptombdauer in einer einmaligen Messung bei Aufnahme dem hsTnT-Assay von Roche überlegen ist. Bei Patient*innen mit langer Symptombdauer war hingegen der hsTnT-Assay in einer Einzelmessung bei Aufnahme überlegen. Der hohe Anteil von Patient*innen mit kurzer Symptombdauer in der BACC-Kohorte beeinflusst entsprechend möglicherweise die diagnostische Gesamtgenauigkeit der untersuchten Assays. Es ist wahrscheinlich dieser demografischen Eigenheit der untersuchten Kohorte geschuldet, dass die AUC von hsTnI in dieser Studie bei Aufnahme, wenn auch nur geringfügig aber signifikant,

größer war als die korrespondierende AUC von hsTnT (Twerenbold et al. 2018a, Collet et al. 2020).

Nach dem von Apple et al. 2009 etablierten und durch Wu et al. 2018 erweiterten Scorecard-Prinzip zur Klassifizierung von Tn-Assays müsste der hier verwendete hsTnT-Assay als zwar leitliniengerecht aber lediglich Level 1 „Contemporary“ Assay eingestuft werden. Der verwendete hsTnI-Assay hingegen würde als leitliniengerechter Level 3 „2nd Generation high-sensitivity“ Assay eingestuft (Apple 2009, Wu et al. 2018). Ob der hsTnT-Assay von Roche die Kriterien für einen hsTn-Assay erfüllt, wird in der Fachwelt weiterhin diskutiert. Der nach der Scorecard als „schlechter“ eingestufte hsTnT-Assay war dem „besseren“ hsTnI-Assay, eingebunden in die untersuchten Algorithmen, nicht unterlegen. Der hier untersuchte hsTnT-Assay verhält sich bezüglich der diagnostischen Genauigkeit und der in dieser Studie ermittelten NPV-Werte wie ein hsTn-Assay. Besonders eindrücklich zeigt sich dies, wenn man die in dieser Studie ermittelten ROC inklusive der zugehörigen AUC mit „echten“ Contemporary Tn-Assays aus früheren Studien vergleicht (Reichlin et al. 2009). Es stellt sich also vielmehr die Frage, welche Aussagekraft die Laborparameter welche aktuell zur Klassifizierung von hsTn-Assays benutzt werden in der klinischen Realität tatsächlich haben. Schon seit längerem wird in der wissenschaftlichen Debatte eine klinisch orientierte Klassifizierung von hsTn-Assays gefordert. Es wurden bereits von einzelnen Arbeitsgruppen solche Kriterien vorgeschlagen. Validiert oder einheitlich festgelegt sind diese jedoch bis heute nicht. Die Ergebnisse dieser Dissertationsschrift unterstreichen die Relevanz solcher klinisch orientierten Kriterien (Apple et al. 2017).

4.3 Interpretation der Algorithmen

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen 0/1h TnI (NPV: 0,997) und 0/1h TnT (0,994) ($p=0,23$). Im Gegensatz dazu unterschied 0/3h TnT (NPV: 0,998) statistisch signifikant besser zwischen NSTEMI und NAMI als 0/3h TnI (NPV: 0,972) ($p<0,001$). Dies liegt wahrscheinlich im deutlich höheren Grenzwert von 0/3h TnI im Vergleich zu 0/3h TnT begründet. Die Freisetzung von hsTn ist ein zeitabhängiger Prozess und der Anteil der Patient*innen mit kurzer Symptombdauer ist in der BACC-Kohorte höher als in vergleichbaren Kohorten. In Kombination führen diese beiden Umstände dazu, dass durch 0/3h TnI möglicherweise NSTEMI nicht erkannt wurden, die 0/3h TnT bereits detektierte. Die 99. Perzentile ist als Grenzwert von 0/3h TnI entsprechend nicht optimal gewählt. Auch andere Autor*innen haben bereits darauf hingewiesen, dass die 99. Perzentile des hsTnI-Assays von Abbott recht

hoch ist und als einzelner Grenzwert weniger gut zum Ausschluss von NSTEMI geeignet ist als deutlich niedrigere Konzentrationen weit unterhalb der 99. Perzentile (Goorden et al. 2016, Shah et al. 2015). An der BACC-Kohorte konnte bereits nachgewiesen werden, dass ein auf hsTnI basierender einstündiger Algorithmus einem dreistündigen zum AMI-Ausschluss nicht unterlegen ist (Neumann et al. 2016). Die Daten dieser Dissertationsschrift belegen zudem, dass ein einstündiger Algorithmus auf Basis von hsTnI einem einstündigen Algorithmus auf Basis von hsTnT nicht unterlegen ist und somit beide Algorithmen im klinischen Alltag gleichermaßen zum Ausschluss eines NSTEMI genutzt werden können. Daten aus ähnlichen Studien haben gezeigt, dass hsTnI bei Patient*innen mit kurzer Symptombdauer eine bessere diagnostische Genauigkeit besitzt als bei Patient*innen mit langer Symptombdauer. Bei Letzteren ist die diagnostische Genauigkeit eines hsTnT-basierten Algorithmus größer (Rubini Gimenez et al. 2014, Thygesen et al. 2010). Ähnliche Ergebnisse konnten für verschiedene hsTnI-Assays unterschiedlicher Hersteller gezeigt werden. Alle untersuchten Assays erreichten hohe AUCs über 0,9 und konnten diese hohe diagnostische Gesamtgenauigkeit auch in der Subpopulation der Patient*innen mit kurzer Symptombdauer aufrechterhalten. Zudem erzielten alle untersuchten hsTnI-Assays bei Einbindung in 1-stündige diagnostische Algorithmen mit absoluten Deltawerten hohe NPV-Werte über 99% und hohe PPV-Werte über 70%. Die Algorithmen konnten bereits nach einer Stunde mindestens 70% der Patient*innen entweder der Rule-Out- oder der Rule-In-Kohorte zuordnen. Die kumulativen Mortalitätsraten der Rule-Out-Subkohorten waren sowohl nach 30 Tagen (0,0 - 0,2%) als auch nach 2 Jahren (1,3 - 1,6%) sehr niedrig (Boeddinghaus et al. 2019b, Boeddinghaus et al. 2018a, Boeddinghaus et al. 2019a). Da in der BACC-Kohorte der Anteil der Patient*innen mit kurzer Symptombdauer größer ist als in ähnlichen Kohorten und es sich bei der Tn-Freisetzung um einen zeitabhängigen Prozess handelt wird die diagnostische Genauigkeit von hsTnI möglicherweise überschätzt und die von hsTnT möglicherweise unterschätzt. Aus diesem Grund empfiehlt die aktuelle ESC-Leitlinie, den direkten NSTEMI-Ausschluss bei „sehr niedrigen“ hsTn-Konzentrationen nur bei Patient*innen mit einer Symptombdauer über 3 Stunden anzuwenden. „Sehr niedrig“ bedeutet bis zu 5ng/L für den hsTnT Assay von Roche und bis zu 4ng/L für den hsTnI Assay von Abbott. Ebenso wird aus den genannten Gründen aktuell empfohlen, bei Patient*innen die sich mit sehr kurzer Symptombdauer von unter 1h vorstellen eine zusätzliche Tn-Kontrolle nach 3h durchzuführen (Collet et al. 2020). Gegebenenfalls sind die Grenzwerte der in dieser Arbeit untersuchten Algorithmen noch nicht ideal

gewählt und beeinflussen daher die diagnostische Genauigkeit, insbesondere der 1h- Algorithmen, negativ. Dies zu prüfen kann das Ziel einer erweiternden Studie sein. HsTnT-basierte Algorithmen erzielten für den primären Endpunkt NSTEMI in einigen Studien höhere PPV-Werte als hsTnI-basierte Algorithmen (Twerenbold et al. 2018a). Allerdings berichteten andere Studien höhere PPV-Werte bei hsTnI-basierten Algorithmen (Boeddinghaus et al. 2019a, Boeddinghaus et al. 2018a). Dies scheint zum Teil echte Unterschiede der verwendeten hsTnI-Assays abzubilden, zum Teil aber auch Ausdruck einer gewissen Verzerrung durch die Verwendung des hsTnT-Assays von Roche bei der Diagnoseadjudikation zu sein (Boeddinghaus et al. 2016, Boeddinghaus et al. 2019b). Der in dieser Dissertationsschrift untersuchte hsTnI Architect-Assay von Abbott erzielt in den meisten Studien etwas geringere PPV-Werte als der hsTnT-Assay von Roche. Dies war auch zu beobachten, wenn der hsTnI Architect Assay anstelle des hsTnT-Assays von Roche zur Diagnoseadjudikation verwendet wurde (Twerenbold et al. 2018a, Westermann et al. 2017, Boeddinghaus et al. 2018a, Boeddinghaus et al. 2019b, Boeddinghaus et al. 2019a). Bezogen auf die diagnostische Genauigkeit konnte in dieser Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen 0/1h TnI (PPV: 0,677) und 0/1h TnT (PPV: 0,722) gezeigt werden ($p=0,12$). Ebenso zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen 0/3h TnI (PPV: 0,856) und 0/3h TnT (PPV: 0,834) ($p=0,51$). Insgesamt erzielte 0/3h TnI (PPV: 0,856) den höchsten PPV-Wert und 0/3h TnT (NPV: 0,998) den höchsten NPV unter allen getesteten Teilalgorithmen. 0/1h TnI und 0/1h TnT zeigten niedrigere PPV-Werte als 0/3h TnI und 0/3h TnT. Mit 648 Patient*innen (45,2%) ordnete 0/1h TnI die meisten Patient*innen der Beobachtungskohorte zu. Mit 169 Patient*innen (11,8%) in der Beobachtungskohorte war 0/3 TnI am effektivsten von allen getesteten Algorithmen. 0/1 TnT und 0/3 TnT ordneten mit respektive 463 (32,0%) und 427 Patient*innen (29,3%) etwa gleich viele Fälle der Beobachtungskohorte zu und zeigten damit eine geringere Effektivität als 0/3 TnI. Insgesamt erzielt 0/3h TnI von allen getesteten Algorithmen die beste Kombination aus hoher Testgüte und sehr hoher Effektivität. In den aktuellen ESC-Leitlinien zur NSTEMI-Diagnostik wird erstmalig ein 0/1h Algorithmus auf hsTn-Basis einem 0/3h-Algorithmus vorgezogen, da die verkürzten Algorithmen in einigen Studien gleichwertige oder höhere NPV-Werte bei gleichzeitig ebenfalls gleichwertiger oder höherer Effektivität gezeigt hatten (Collet et al. 2020, Badertscher et al. 2018, Chapman et al. 2019). Dies konnte an den Daten dieser Dissertationsschrift nicht in solcher Deutlichkeit gezeigt werden. Die hier untersuchten Algorithmen erzielen, mit

Ausnahme von 0/3 TnI, alle ähnlich hohe NPV-Werte. Dass sich im Gegensatz zu den bereits genannten Studien kein deutlicher Unterschied zwischen den NPV-Werten der einstündigen und denen der dreistündigen Algorithmen zeigt, liegt wahrscheinlich im hohen Anteil von Patient*innen mit kurzer Symptombdauer begründet. Dieses Patient*innenkollektiv wirkt sich günstig auf den NPV der längeren und nachteilig auf den NPV der kürzeren Algorithmen aus. Dass der NPV von 0/3h TnI so deutlich geringer ausfällt, als die NPV der anderen Algorithmen ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf den sehr hohen Grenzwert von 27ng/L zurückzuführen. Die Grenzwerte aller anderen Algorithmen liegen deutlich niedriger. Die befürchtete Verschlechterung der Sensitivität der Algorithmen durch die Verkürzung auf eine Stunde war in dieser Arbeit weder für hsTnT noch für hsTnI nachweisbar. Im Gegenteil konnte sogar gezeigt werden, dass eine Optimierung der Grenzwerte die Sensitivität eines verkürzten Algorithmus im Vergleich zu dreistündigen Algorithmen auf Basis der jeweiligen 99. Perzentile deutlich erhöhen kann. Dieses Ergebnis unterstützt die vorrangige Empfehlung einstündiger Algorithmen in der aktuellen Auflage der ESC-Leitlinien aus dem Jahr 2020 (Collet et al. 2020). In allen untersuchten Algorithmen bis auf 0/3h TnT und 0/3h TnI wurden ausschließlich absolute Deltas verwendet. 0/3h TnT und 0/3h TnI enthielten als einen Teil des Algorithmus ein relatives Delta, obwohl in der Literatur bereits etabliert ist, dass relative Deltas allein einem absoluten Delta bezüglich der diagnostischen Genauigkeit unterlegen sind (Sandoval et al. 2016). Tatsächlich waren die PPV-Werte der dreistündigen Algorithmen aber höher als die der entsprechenden einstündigen Algorithmen mit rein absolutem Delta. Unklar ist, ob dieser Unterschied auf die Einbeziehung eines relativen Deltas oder einzig und allein auf die größere verstrichene Zeit zwischen den Messungen zurückzuführen ist. Wenn allein das Zeitkriterium hier ausschlaggebend wäre, müsste der beschriebene Effekt allerdings auch in den Rule-Out-Armen der Algorithmen zu beobachten sein. Tatsächlich ist aber für hsTnI das Gegenteil der Fall. Die zusammengesetzten Algorithmen erreichen alle sehr hohe NPV-Werte bei gleichzeitig ebenfalls hohen PPV-Werten. Verglichen mit dem von Mokhtari et al. untersuchten TnI-basierten Algorithmus ist der PPV von 0/1 TnI deutlich höher (Mokhtari et al. 2016). Dies ist wahrscheinlich durch die hohe NSTEMI-Prävalenz in der BACC-Kohorte im Vergleich mit der Mokhtari-Kohorte erklärbar, da eine höhere Prätest-Wahrscheinlichkeit den PPV positiv verzerrt. Verglichen mit Kohorten, die eine ähnlich hohe NSTEMI-Prävalenz zu BACC haben, wie etwa APACE oder TRAPID-AMI, sind die PPV-Werte dieser Studie eher niedrig (Westermann et al. 2017, Rubini Gimenez et al. 2015,

Boeddinghaus et al. 2018a, Reichlin et al. 2012a, Mueller et al. 2016). Dies wird vermutlich durch den erhöhten Anteil von Patient*innen mit ungünstigen Einflussfaktoren auf die diagnostische Genauigkeit in der BACC-Kohorte verursacht. Mit Ausnahme des PPV des APACE 0/1 TnI liegen jedoch alle PPV-Werte der Vergleichs-Algorithmen innerhalb der korrespondierenden 95%-CI der PPV-Werte der in dieser Studie untersuchten Algorithmen. Die beschriebenen Unterschiede zwischen den PPV-Werten dieser Studie und anderer Studien sind entsprechend möglicherweise nur zufällig oder durch demografische Unterschiede erklärbar. Untermauert wird dies durch die Beobachtung, dass sich die in dieser Studie untersuchten Algorithmen bezüglich der von der Prätest-Wahrscheinlichkeit unabhängigen Marker der Testgüte, Sensitivität und Spezifität, kaum von den Algorithmen vergleichbarer Kohortenstudien unterscheiden (Rubini Gimenez et al. 2015, Reichlin et al. 2012a, Mueller et al. 2016, Mokhtari et al. 2016). Hingegen zeigt sich, analog zum niedrigeren NPV, für 0/3h TnI eine deutlich geringere Sensitivität als in vergleichbaren Kohortenstudien, was die Schlussfolgerung untermauert, dass dieser Unterschied nicht nur durch die demografische Zusammensetzung der Studienkohorte, sondern tatsächlich durch einen suboptimalen Grenzwert des Algorithmus verursacht wird (Keller et al. 2011). Die Vorhersagewerte und korrespondierenden AMI-Prävalenzen von BACC und vergleichbaren Kohorten können der Tabelle 6 entnommen werden (Westermann et al. 2017).

Kohorte	PPV	NPV	NSTEMI-Prävalenz
BACC 0/1 TnI 0/1 TnT	67,5 (62,1; 72,6) 72,3 (66,6; 77,6)	99,4 (98,1; 99,9) 99,7 (99,0; 100,0)	19,1%
APACE 0/1 TnI 0/1 TnT	74,9 (67,4;81,3) 76,0	99,2 (98,0;99,8) 100,0	18%
Mokhtari et al. 0/1 TnT	62,3 (53,9; 70,2)	99,5 (98,6; 99,9)	8%
TRAPID-AMI 0/1 TnT	77,2 (70,4; 83,0)	99,1 (98,2; 99,7)	17%
BACC 0/3 TnI 0/3 TnT	85,6 (79,9; 90,2) 83,8 (78,0; 88,6)	97,2 (96,0; 98,1) 99,8 (99,1; 100,0)	19,1%
StenoCardia 0/3 TnI	84,6 (78,8; 89,3)	99,4 (98,7; 99,8)	22%

Tabelle 6: Vorhersagewerte diagnostischer Algorithmen verschiedener Kohorten im Vergleich mit BACC. Zu den Werten dieser Studie sind in Klammern die 95%-CI angegeben. Nach (Westermann et al. 2017, Rubini Gimenez et al. 2015, Reichlin et al. 2012a, Mueller et al. 2016, Mokhtari et al. 2016, Keller et al. 2011, Boeddinghaus et al. 2018a).

Somit erscheinen alle untersuchten Algorithmen gut geeignet für die praktische Anwendung in kardiologischen Notaufnahmen. Die hier untersuchten einstündigen

Algorithmen sind einfacher strukturiert und könnten damit leichter in die klinische Praxis integriert werden. Zudem erlauben sie im Vergleich mit den dreistündigen Algorithmen eine schnellere Therapieeinleitung bzw. Entlassung mit den bereits erläuterten damit verbundenen Vorzügen. Bei vergleichbarer diagnostischer Sicherheit und Genauigkeit sind darum die hier untersuchten einstündigen Algorithmen den dreistündigen Algorithmen vorzuziehen. Gleichwohl man einschränkend anmerken muss, dass die dreistündigen Algorithmen 0/3 TnI und 0/3 TnT einen etwas größeren Anteil der Patient*innen einer finalen Diagnose zuordnen können, was die Risikopopulation der zu beobachtenden Patient*innen minimiert.

4.4 Limitationen

Die BACC-Studie ist weltweit eine der größten Einzelcenterstudien dieser Art und zeichnet sich mit der genauen Adjudizierung der finalen Diagnose durch zwei unabhängige Kardiologen durch eine hohe Datenqualität aus. Einige Limitationen ergeben sich jedoch durch das Studiendesign: Invasive Diagnostik im Sinne einer Koronarangiographie ist nur in Patienten verfügbar, die im Rahmen des klinischen Aufenthaltes untersucht wurden.

Die Diagnosen wurden in dieser Studie auf Basis der gesamten verfügbaren klinischen Informationen über die Patient*innen inklusive der gemessenen hsTnT-Werte gestellt. Im Gegensatz dazu waren die adjudizierenden Kardiologen für hsTnI-Werte verblindet. Der hier zugrunde liegende Bias könnte die Aussagen zur Testgüte der TnT-basierenden Algorithmen beeinflusst haben. Boeddinghaus et al. konnten jedoch in einer aktuellen Studie nachweisen, dass die Auswirkungen dieses Bias auf die statistischen Gütekriterien der 0/1 hsTn-Algorithmen vernachlässigbar klein sind. Im direkten Vergleich zeigte sich, dass der hsTnI Architect Assay einen etwas besseren PPV erzielte, wenn die hsTnI-Werte in die Diagnoseadjudikation eingingen (Δ : 1,7). Der hsTnT Elecsys Assay erzielte hingegen eine etwas bessere Sensitivität (Δ : 0,9), wenn die hsTnT-Werte in die Diagnoseadjudikation eingingen. Die restlichen statistischen Gütekriterien unterschieden sich nicht. Die diagnostische Gesamtgenauigkeit, gemessen an der AUC wurde durch die Verwendung unterschiedlicher Assays für die Diagnoseadjudikation nicht relevant beeinflusst (Δ : 0,1) (Boeddinghaus et al. 2019b). Methodisch wäre es empfehlenswert gewesen, die Diagnosen auf Basis eines dritten Tn-Assays zu stellen und beide untersuchten hsTn-Assays zu verblinden. Im UKE wurde jedoch schon vor Beginn der BACC-Studie der hsTnT-Assay von Roche als Standard verwendet. Andere hsTn-Assays waren zu diesem Zeitpunkt noch nicht kommerziell verfügbar und ausreichend validiert. Für

zukünftige Vergleichsstudien zwischen hsTn-Assays ist daher zu empfehlen, zur Diagnosestellung einen validierten dritten hsTn-Assay zu verwenden, und die zu vergleichenden Assays zu verblinden.

Obwohl die Methodik dieser Studie bezüglich der Diagnoseadjudikation den Vorgaben der aktuellen UDMI genügt und vielfach gut validiert ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Patient*innen möglicherweise fehldiagnostiziert wurden (Thygesen et al. 2018).

Die Studiumgebung dieser Studie war eine Chest Pain Unit in einer großen universitären Notaufnahme. Die Patient*innen welche vorgestellt wurden repräsentieren also, wie in den meisten vorangegangenen Studien zu dieser Fragestellung, ein vorselektiertes Kollektiv mit einer entsprechend erhöhten Prätest-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von AMI im Vergleich zu anderen Umgebungen in welchen sich Patient*innen mit AMI-Symptomen vorstellen. Eine generelle Übertragung der Ergebnisse dieser Studie auf Situationen mit niedrigerer Prätest-Wahrscheinlichkeit, wie z.B. Hausarztpraxen, kann daher nicht ohne weiteres erfolgen und bedarf weiterer Studien.

Die Daten wurden nicht nach Ethnie stratifiziert. Die Geschlechtsstratifizierung erfolgte binär nach dem angenommenen bzw. durch die Patient*innen berichteten biologischen Geschlecht und erfasste somit weder intersexuelle noch trans- oder nonbinäre Personen. Durch diese Faktoren entstehende Verzerrungseffekte können nicht ausgeschlossen werden.

In dieser Studie wurde ein ausgewählter hsTnI-Assay mit einem ausgewählten hsTnT-Assay verglichen. Da die diagnostische Genauigkeit und Präzision, insbesondere unter den vielen kommerziell verfügbaren hsTnI-Assays, sehr variabel ist, sind die Ergebnisse nicht ohne weiteres verallgemeinerbar. Ob die beobachteten Unterschiede auch für andere hsTnI-Assays zutreffen, sollte in zusätzlichen Studien untersucht werden.

Die häufigsten Einflussfaktoren in Biomarkerstudien mit Tn sind präanalytische Einflussfaktoren wie z.B. das verwendete Material bei der Blutentnahme (Wu et al. 2018). Die Blutentnahmen im Rahmen dieser Studie erfolgten uneinheitlich aus unterschiedlichen Abnahmesystemen. Ebenso wurde nicht dokumentiert und ausgewertet, welche der untersuchten Proben hämolytisch waren. Daher kann eine Verzerrung der Ergebnisse durch die genannten präanalytischen Effekte nicht ausgeschlossen werden.

4.5 Zusammenfassende Diskussion

Die ROC-Kurven zeigten durchgängig höhere AUC-Werte für hsTnI. Allerdings erreichten nur die Unterschiede der AUCs bei Aufnahme statistische Signifikanz und waren dabei so gering ausgeprägt, dass von einer Gleichwertigkeit der Assays ausgegangen werden kann. Demzufolge konnte diese Studie zeigen, dass der hsTnI-Assay von Abbott bei einmaliger BE zur Aufnahme im Vergleich zum hsTnT-Assay von Roche eine gleichwertige diagnostische Genauigkeit hat. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen der APACE-Studie und liegt vermutlich in der unterschiedlichen Kinetik von TnT und TnI begründet (Rubini Gimenez et al. 2014). Die hsTnT-Algorithmen erreichten eine bessere diagnostische Genauigkeit und Sicherheit als die hsTnI-Algorithmen, auch wenn dieser Unterschied lediglich bezüglich der NPV-Werte der 3-stündigen Algorithmen statistische Signifikanz erreichte. Da hsTnT Teil der Kriterien für die finale Adjudikation der Diagnosen war wird der Unterschied zu hsTnI möglicherweise überschätzt. Auch diese Beobachtung konnten die Autoren der APACE-Studie verzeichnen. Jedoch konnte diese Studie nicht nur die Ergebnisse der APACE-Studie reproduzieren, sondern auch erweiternd zeigen, dass mit dem richtigen Grenzwert und Algorithmus sehr hohe NPV nahe der 100%-Marke bei gleichzeitig hohen PPV möglich sind (Rubini Gimenez et al. 2014). Letztendlich sind die Unterschiede zwischen der diagnostischen Genauigkeit der Algorithmen klein und sowohl die NPV- als auch die PPV-Werte der Algorithmen ähnlich hoch im Vergleich mit anderen Kohortenstudien, die eine ähnliche Fragestellung untersucht haben (Westermann et al. 2017). Auch kann auf Basis der hier untersuchten Algorithmen ein Großteil der Patient*innen bereits nach einer Stunde einer finalen Diagnose zugeordnet werden. Dadurch können weiterführende diagnostische und therapeutische Entscheidungen durch die behandelnden Ärzt*innen mit einer hohen Sicherheit getroffen werden.

Dementsprechend können sowohl hsTnT- als auch hsTnI-Assays im Rahmen eines 1-stündigen Algorithmus mit Assay-spezifischem absolutem Delta im Klinikalltag zur schnellen und sicheren AMI-Diagnostik verwendet werden (Roffi et al. 2016, Collet et al. 2020). Diese Arbeit kann die Grundlage weiterer Arbeiten zur Etablierung einer einheitlichen klinisch basierten Klassifizierung von Tn-Assays oder zur Erweiterung der Biomarker-Diagnostik bei UAP sein.

5 Zusammenfassung

5.1 Deutsch

Hintergrund und Zielstellung: In der Diagnostik vermuteter akuter Myokardinfarkte (AMI) ist die Bestimmung des kardialen Biomarkers Troponin im Serum zentral. Verschiedene hoch-sensitive Troponin-Assays stehen zur Verfügung. In vorherigen Studien wurden Unterschiede zwischen dem hoch-sensitiven Troponin T (hsTnT) Elecsys Assay von Roche und dem hoch-sensitiven Troponin I (hsTnI) Architect Assay von Abbott beschrieben. Das Ziel dieser Arbeit ist, die diagnostische und die prognostische Genauigkeit beider hsTn-Assays bei vermutetem AMI zu untersuchen.

Methoden: In einer monozentrischen prospektiven Kohortenstudie wurden bei 1489 Patient*innen mit AMI-Symptomen bei Aufnahme, nach 1h und nach 3h hsTnT und hsTnI gemessen. Die finalen Diagnosen wurden in Gesamtschau aller verfügbaren Befunde von zwei unabhängigen Kardiolog*innen gestellt, die für hsTnI-Werte verblindet waren. Die diagnostische Genauigkeit beider Assays wurde per Receiver-Operating-Characteristics (ROC) zu allen drei Messzeitpunkten und als Teil von vier hsTn-Algorithmen mit jeweils ein- und dreistündigem Intervall miteinander verglichen.

Ergebnisse: 19,1% der Patient*innen erhielten die Diagnose Non-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI). Bei Aufnahme, nach 1h und 3h erzielte hsTnT respektive eine Area under the Curve (AUC) von 0,88, 0,93 und 0,95 und hsTnI eine AUC von 0,89, 0,94 und 0,96. Nur bei Aufnahme waren die AUCs statistisch signifikant unterschiedlich ($p = 0,041$). Zum AMI-Ausschluss erreichten der 0/1h hsTnI, 0/1h hsTnT, 0/3h hsTnI und 0/3h hsTnT Algorithmus respektive einen Negativ-Prädiktiven Wert (NPV) von 99,4%, 99,7%, 97,2% und 99,8%. Zur AMI-Diagnose erreichten der 0/1h hsTnI, 0/1h hsTnT, 0/3h hsTnI und 0/3h hsTnT Algorithmus respektive einen Positiv-Prädiktiven Wert (PPV) von 67,5%, 72,3%, 85,6% und 83,8%. Von diesen Werten waren nur die NPV des 0/3h hsTnI und hsTnT Algorithmus signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Die Unterschiede der diagnostische Gesamtgenauigkeit beider hsTn-Assays sind so gering, dass sie als gleichwertig anzusehen sind. Alle Algorithmen erreichten sehr hohe NPV- und hohe PPV-Werte. Nur 0/3h hsTnI erzielte einen etwas schlechteren NPV bei ebenfalls etwas schlechterer Sensitivität, was für einen optimierungsbedürftigen Grenzwert dieses Algorithmus spricht. Beide Assays sind im Rahmen eines 0/1h Algorithmus mit Assay-spezifischem absolutem Delta gut für die schnelle und sichere AMI-Diagnostik geeignet.

5.2 English

Background and Objective: In the diagnostic workup of suspected acute myocardial infarction (AMI) measurements of serum concentration of the cardiac biomarker troponin are central. Several high-sensitivity troponin assays are currently available for measurements of serum troponin. Prior studies investigating AMI diagnostics have reported differences between the high-sensitivity TnI (hsTnI) Architect Assay by Abbott and the high-sensitivity TnT (hsTnT) Elecsys Assay by Roche. The objective of this study was to determine the diagnostic and prognostic acuity of both hsTn assays in patients with suspected AMI.

Methods: HsTnT and hsTnI were measured in 1489 consecutive patients presenting to the emergency department with symptoms suggestive of AMI in a monocentric prospective cohort study design. HsTn was measured at presentation, after 1h and after 3h. Final diagnoses were adjudicated by two independent cardiologists based on all the available clinical information. Values of hsTnI were blinded to the final diagnosis. Receiver-operating-characteristics (ROC)-curves of all three points of measurement were generated and compared with each other. So were four distinct diagnostic algorithms using a 1h or 3h diagnostic interval for hsTnT and hsTnI respectively.

Results: 19,1% of patients were diagnosed with Non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI). HsTnT yielded an area under the curve (AUC) of 0,88, 0,93 und 0,95 at baseline, after 1h and 3h respectively. HsTnI reached an AUC of 0,89, 0,94 und 0,96 at baseline, after 1h and 3h respectively. Differences between ROC-curves merely reached statistical significance at baseline ($p = 0,041$). For rule-out of AMI 0/1h hsTnI, 0/1h hsTnT, 0/3h hsTnI and 0/3h hsTnT yielded a negative predictive value (NPV) of 99,4%, 99,7%, 97,2% and 99,8% respectively. For rule-in of AMI 0/1h hsTnI, 0/1h hsTnT, 0/3h hsTnI and 0/3h hsTnT yielded a positive predictive value (PPV) of 67,5%, 72,3%, 85,6% and 83,8% respectively. Only differences between the rule-out branches of 0/3h hsTnI and hsTnT were statistically significant ($p < 0,001$).

Conclusions: The reported differences between ROC-curves are so small, that both hsTn-assays should be regarded as equally safe and precise. All tested algorithms reached very high NPVs and high PPVs. Only 0/3h hsTnI reached a slightly lower NPV and sensitivity as the other algorithms. This is indicative of a suboptimal cutoff which needs optimization. Both assays are safe to use in clinical routine of AMI diagnostics, if they are embedded in a diagnostic algorithm with an interval of 1h and an assay-specific absolute delta.

6 Abkürzungsverzeichnis

ACS	Acute Coronary Syndrome
AMI	Acute Myocardial Infarction
AP	Angina Pectoris
AUC	Area Under the Curve
BACC	Biomarkers in Acute Cardiac Care
BE	Blutentnahme
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CAD	Coronary Artery Disease $\hat{=}$ KHK
CHF	Congestive Heart Failure $\hat{=}$ Herzinsuffizienz
CI	Konfidenzintervall
CK	Creatin-Kinase
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CK-MB	Creatin-Kinase „Muscle-Brain“
CNCCP	Cardiac Non-Coronary Chest Pain
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
ERBS	Erregungsrückbildungsstörungen
ESC	European Society of Cardiology
hsTnI	high-sensitive Troponin I
hsTnT	high-sensitive Troponin T
KHK	Koronare Herzkrankheit
MACE	Major adverse cardiac events
NAMI	Non-AMI
NCCP	Non-Cardiac Chest Pain
NPV	Negative Predictive Value
NSTEMI	Non-ST-Elevation Myocardial Infarction
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PPV	Positive Predictive Value
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
SAP	Stabile Angina Pectoris
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction
TnI	Troponin I
TnT	Troponin T
TTE	Transthorakale Echokardiografie

UAP	Unstable Angina Pectoris
UDMI	Universal Definition of Myocardial Infarction
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
VC	Variationskoeffizient
ZNA	Zentrale Notaufnahme

7 Literaturverzeichnis

Achenbach S., Szardien S., Zeymer U., Gielen S., Hamm C.W. (2012) Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne persistierende ST-Streckenhebung *Kardiol.* 4(6):283-301.

Alpert J. S., Thygesen K., Antman E., Bassand J. P. (2000) Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction *J Am Coll Cardiol.* 36(3):959-69.

Altman D. G., Bland J. M. (1994) Diagnostic tests 2: Predictive values *BMJ.* 309(6947):102.

Apple F. S. (2009) A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard *Clin Chem.* 55(7):1303-6.

Apple F. S., Smith S. W., Pearce L. A., Murakami M. M. (2012a) Delta changes for optimizing clinical specificity and 60-day risk of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome utilizing the ADVIA Centaur Tnl-Ultra assay *Clin Biochem.* 45(10-11):711-3.

Apple F. S., Ler R., Murakami M. M. (2012b) Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population *Clin Chem.* 58(11):1574-81.

Apple F. S., Collinson P. O., Biomarkers Ifcc Task Force on Clinical Applications of Cardiac (2012c) Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays *Clin Chem.* 58(1):54-61.

Apple F. S. (2012) Counterpoint: Standardization of cardiac troponin I assays will not occur in my lifetime *Clin Chem.* 58(1):169-71.

Apple F. S., Sandoval Y., Jaffe A. S., Ordonez-Llanos J., Bio-Markers Ifcc Task Force on Clinical Applications of Cardiac (2017) Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care *Clin Chem.* 63(1):73-81.

Badertscher P., Boeddinghaus J., Twerenbold R., Nestelberger T., Wildi K., Wussler D., Schwarz J., Puelacher C., Rubini Gimenez M., Kozhuharov N., Du Fay De Lavallaz J., Cerminara S. E., Potlukova E., Rentsch K., Miro O., Lopez B., Martin-Sanchez F. J., Morawiec B., Muzyk P., Keller D. I., Reichlin T., Mueller C., Investigators Apace (2018) Direct Comparison of the 0/1h and 0/3h Algorithms for Early Rule-Out of Acute Myocardial Infarction *Circulation.* 137(23):2536-8.

Bandstein N., Ljung R., Johansson M., Holzmann M. J. (2014) Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction *J Am Coll Cardiol.* 63(23):2569-78.

Berry C., Tardif J. C., Bourassa M. G. (2007) Coronary heart disease in patients with diabetes: part I: recent advances in prevention and noninvasive management *J Am Coll Cardiol.* 49(6):631-42.

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 *J Am Coll Cardiol.* 58(13):1332-9.

Boeddinghaus J., Reichlin T., Cullen L., Greenslade J. H., Parsonage W. A., Hammett C., Pickering J. W., Hawkins T., Aldous S., Twerenbold R., Wildi K., Nestelberger T., Grimm K., Rubini-Gimenez M., Puelacher C., Kern V., Rentsch K., Than M., Mueller C. (2016) Two-Hour Algorithm for Triage toward Rule-Out and Rule-In of Acute Myocardial Infarction by Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin I *Clin Chem.* 62(3):494-504.

Boeddinghaus J., Twerenbold R., Nestelberger T., Badertscher P., Wildi K., Puelacher C., Du Fay De Lavallaz J., Keser E., Rubini Gimenez M., Wussler D., Kozhuharov N., Rentsch K., Miro O., Martin-Sanchez F. J., Morawiec B., Stefanelli S., Geigy N., Keller D. I., Reichlin T., Mueller C., Investigators Apace (2018a) Clinical Validation of a Novel High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction *Clin Chem.* 64(9):1347-60.

Boeddinghaus J., Nestelberger T., Twerenbold R., Neumann J. T., Lindahl B., Giannitsis E., Sorensen N. A., Badertscher P., Jann J. E., Wussler D., Puelacher C., Rubini Gimenez M., Wildi K., Strebel I., Du Fay De Lavallaz J., Selman F., Sabti Z., Kozhuharov N., Potlukova E., Rentsch K., Miro O., Martin-Sanchez F. J., Morawiec B., Parenica J., Lohrmann J., Kloos W., Buser A., Geigy N., Keller D. I., Osswald S., Reichlin T., Westermann D., Blankenberg S., Mueller C., Apace Bacc, Investigators Trapid-Ami (2018b) Impact of age on the performance of the ESC 0/1h-algorithms for early diagnosis of myocardial infarction *Eur Heart J.* 39(42):3780-94.

Boeddinghaus J., Nestelberger T., Twerenbold R., Koechlin L., Meier M., Troester V., Wussler D., Badertscher P., Wildi K., Puelacher C., Du Fay De Lavallaz J., Rubini Gimenez M., Zimmermann T., Hafner B., Potlukova E., Miro O., Martin-Sanchez F. J., Keller D. I., Reichlin T., Mueller C., Investigators Apace (2019a) High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction *Clin Chem.* 65(7):893-904.

Boeddinghaus J., Twerenbold R., Nestelberger T., Koechlin L., Wussler D., Meier M., Troester V., Zimmermann T., Badertscher P., Wildi K., Rubini Gimenez M., Lopez-Ayala P., Potlukova E., Miro O., Martin-Sanchez F. J., Kawecky D., Geigy N., Keller D. I., Reichlin T., Mueller C., Investigators Apace (2019b) Clinical Use of a New High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay in Patients with Suspected Myocardial Infarction *Clin Chem.* 65(11):1426-36.

Boulpaep Emile L. (2012) The Heart as a Pump. In: *Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach.* Walter F. Boron, Emile L. Boulpaep (Hrg.) 2nd Edition, Saunders Elsevier, Philadelphia, USA, 544-7.

Braunwald E., Morrow D. A. (2013) Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation.* 127(24):2452-7.

Carlton E., Greenslade J., Cullen L., Body R., Than M., Pickering J. W., Aldous S., Carley S., Hammett C., Kendall J., Keevil B., Lord S., Parsonage W., Greaves K. (2016) Evaluation of High-Sensitivity Cardiac Troponin I Levels in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome *JAMA Cardiol.* 1(4):405-12.

Chapman A. R., Fujisawa T., Lee K. K., Andrews J. P., Anand A., Sandeman D., Ferry A. V., Stewart S., Marshall L., Strachan F. E., Gray A., Newby D. E., Shah A. S. V., Mills N. L. (2019) Novel high-sensitivity cardiac troponin I assay in patients with suspected acute coronary syndrome *Heart.* 105(8):616-22.

Chow C. K., Jolly S., Rao-Melacini P., Fox K. A., Anand S. S., Yusuf S. (2010) Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes *Circulation.* 121(6):750-8.

Collet J. P., Thiele H., Barbato E., Barthelémy O., Bauersachs J., Bhatt D. L., Dendale P., Dorobantu M., Edvardsen T., Folliguet T., Gale C. P., Gilard M., Jobs A., Juni P., Lambrinou E., Lewis B. S., Mehilli J., Meliga E., Merkely B., Mueller C., Roffi M., Rutten F. H., Sibbing D., Siontis G. C. M., Group E. S. C. Scientific Document (2020) 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation *Eur Heart J.*

DeLong E. R., DeLong D. M., Clarke-Pearson D. L. (1988) Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach *Biometrics.* 44(3):837-45.

Destatis (2020) Zahl der Todesfälle im Jahr 2019 um 1,6 % gesunken. Wiesbaden [Online im Internet.] <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/todesfaelle.html>: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/todesfaelle.html> [Stand: 22.01.2021 10:37:35 CET].

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) *Am. J. Cardiol.* 97(4):437-42.

Ettehad D., Emdin C. A., Kiran A., Anderson S. G., Callender T., Emberson J., Chalmers J., Rodgers A., Rahimi K. (2016) Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis *Lancet.* 387(10022):957-67.

Galli C., Lippi G. (2016) High-sensitivity cardiac troponin testing in routine practice: economic and organizational advantages *Ann Transl Med.* 4(13):257.

Gaze D. C., Collinson P. O. (2008) Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance *Ann Clin Biochem.* 45(Pt 4):349-55.

Giannitsis E., Kurz K., Hallermayer K., Jarausch J., Jaffe A. S., Katus H. A. (2010a) Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay Clin Chem. 56(2):254-61.

Giannitsis E., Becker M., Kurz K., Hess G., Zdunek D., Katus H. A. (2010b) High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission Clin Chem. 56(4):642-50.

Giannitsis Evangelos, Katus Hugo A (2015) Biomarkers in acute coronary syndromes. In: The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care. Marco Tubaro, Pascal Vranckx, Susanna Price, Christiaan Vrints (Hrg.) 2, 1, Oxford University Press, Oxford, UK, 800.

Goorden S. M., Van Engelen R. A., Wong L. S., Van Der Ploeg T., Verdel G. J., Buijs M. M. (2016) A novel troponin I rule-out value below the upper reference limit for acute myocardial infarction Heart. 102(21):1721-7.

Haller P. M., Boeddinghaus J., Neumann J. T., Sorensen N. A., Hartikainen T. S., Gossling A., Nestelberger T., Twerenbold R., Lehmacher J., Keller T., Zeller T., Blankenberg S., Mueller C., Westermann D. (2020) Performance of the ESC 0/1-h and 0/3-h Algorithm for the Rapid Identification of Myocardial Infarction Without ST-Elevation in Patients With Diabetes Diabetes Care. 43(2):460-7.

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., Guidelines E. S. C. Committee for Practice (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) Eur Heart J. 32(23):2999-3054.

Jesse R. L. (2010) On the relative value of an assay versus that of a test: a history of troponin for the diagnosis of myocardial infarction J Am Coll Cardiol. 55(19):2125-8.

Katrtsis D. G., Siontis G. C., Kastrati A., Van't Hof A. W., Neumann F. J., Siontis K. C., Ioannidis J. P. (2011) Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes Eur. Heart J. 32(1):32-40.

Katus H. A., Remppis A., Neumann F. J., Scheffold T., Diederich K. W., Vinar G., Noe A., Matern G., Kuebler W. (1991a) Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction Circulation. 83(3):902-12.

Katus H. A., Remppis A., Scheffold T., Diederich K. W., Kuebler W. (1991b) Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction Am J Cardiol. 67(16):1360-7.

Keller T., Zeller T., Peetz D., Tzikas S., Roth A., Czyz E., Bickel C., Baldus S., Warnholtz A., Frohlich M., Sinning C. R., Eleftheriadis M. S., Wild P. S., Schnabel R. B., Lubos E., Jachmann N., Genth-Zotz S., Post F., Nicaud V., Tiret L., Lackner K. J.,

Munzel T. F., Blankenberg S. (2009) Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction *N Engl J Med.* 361(9):868-77.

Keller T., Zeller T., Ojeda F., Tzikas S., Lillpopp L., Sinning C., Wild P., Genth-Zotz S., Warnholtz A., Giannitsis E., Mockel M., Bickel C., Peetz D., Lackner K., Baldus S., Munzel T., Blankenberg S. (2011) Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction *JAMA.* 306(24):2684-93.

Koerbin G., Tate J. R., Hickman P. E. (2010) Analytical characteristics of the Roche highly sensitive troponin T assay and its application to a cardio-healthy population *Ann Clin Biochem.* 47(Pt 6):524-8.

Kosinski A. S. (2013) A weighted generalized score statistic for comparison of predictive values of diagnostic tests *Stat Med.* 32(6):964-77.

Libby P. (2000) Changing concepts of atherogenesis *J. Intern. Med.* 247(3):349-58.

Lusis A. J. (2000) Atherosclerosis *Nature.* 407(6801):233-41.

Macrae A. R., Kavsak P. A., Lustig V., Bhargava R., Vandersluis R., Palomaki G. E., Yerna M. J., Jaffe A. S. (2006) Assessing the requirement for the 6-hour interval between specimens in the American Heart Association Classification of Myocardial Infarction in Epidemiology and Clinical Research Studies *Clin Chem.* 52(5):812-8.

Maeng M., Nielsen P. H., Busk M., Mortensen L. S., Kristensen S. D., Nielsen T. T., Andersen H. R., Investigators Danami- (2010) Time to treatment and three-year mortality after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction-a DANish Trial in Acute Myocardial Infarction-2 (DANAMI-2) substudy *Am. J. Cardiol.* 105(11):1528-34.

Mauricio M. D., Aldasoro M., Ortega J., Vila J. M. (2013) Endothelial dysfunction in morbid obesity *Curr Pharm Des.* 19(32):5718-29.

Mehta S. R., Steg P. G., Granger C. B., Bassand J. P., Faxon D. P., Weitz J. I., Afzal R., Rush B., Peters R. J., Natarajan M. K., Velianou J. L., Goodhart D. M., Labinaz M., Tanguay J. F., Fox K. A., Yusuf S., Investigators Aspire (2005) Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) Pilot Trial *Circulation.* 111(11):1390-7.

Meinertz T., Hamm C., Schlensak C., Fleck E., Cremer J., Stiller B., Schmaltz A.A., Wegscheider K., Friede T., Heinemann M. (2018) Deutscher Herzbericht 2017: 29. Bericht/Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland, Deutsche Herzstiftung,

Moczydlowski Edward G., Apkon Michael (2012) Cellular Physiology of Skeletal, Cardiac, and Smooth Muscle. In: *Medical Physiology: A cellular and molecular approach.* Walter F. Boron, Emile L. Boulpaep (Hrg.) 2nd Edition, Saunders Elsevier, Philadelphia, USA, 242-6, 52-53.

Mokhtari A., Borna C., Gilje P., Tyden P., Lindahl B., Nilsson H. J., Khoshnood A., Bjork J., Ekelund U. (2016) A 1-h Combination Algorithm Allows Fast Rule-Out and Rule-In of Major Adverse Cardiac Events *J Am Coll Cardiol.* 67(13):1531-40.

Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., Bugiardini R., Crea F., Cuisset T., Di Mario C., Ferreira J. R., Gersh B. J., Gitt A. K., Hulot J. S., Marx N., Opie L. H., Pfisterer M., Prescott E., Ruschitzka F., Sabate M., Senior R., Taggart D. P., Van Der Wall E. E., Vrints C. J., Zamorano J. L., Achenbach S., Baumgartner H., Bax J. J., Bueno H., Dean V., Deaton C., Erol C., Fagard R., Ferrari R., Hasdai D., Hoes A. W., Kirchhof P., Knuuti J., Kolh P., Lancellotti P., Linhart A., Nihoyannopoulos P., Piepoli M. F., Ponikowski P., Sirnes P. A., Tamargo J. L., Tendera M., Torbicki A., Wijns W., Windecker S., Document Reviewers, Knuuti J., Valgimigli M., Bueno H., Claeys M. J., Donner-Banzhoff N., Erol C., Frank H., Funck-Brentano C., Gaemperli O., Gonzalez-Juanatey J. R., Hamilos M., Hasdai D., Husted S., James S. K., Kervinen K., Kolh P., Kristensen S. D., Lancellotti P., Maggioni A. P., Piepoli M. F., Pries A. R., Romeo F., Ryden L., Simoons M. L., Sirnes P. A., Steg P. G., Timmis A., Wijns W., Windecker S., Yildirim A., Zamorano J. L. (2013) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology *Eur. Heart J.* 34(38):2949-3003.

Mueller C., Giannitsis E., Christ M., Ordonez-Llanos J., Defilippi C., Mccord J., Body R., Panteghini M., Jernberg T., Plebani M., Verschuren F., French J., Christenson R., Weiser S., Bendig G., Dilba P., Lindahl B., Investigators Trapid-Ami (2016) Multicenter Evaluation of a 0-Hour/1-Hour Algorithm in the Diagnosis of Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T *Ann Emerg Med.* 68(1):76-87 e4.

Mueller M., Biener M., Vafaie M., Doerr S., Keller T., Blankenberg S., Katus H. A., Giannitsis E. (2012) Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome *Clin Chem.* 58(1):209-18.

Munzel T., Hahad O., Kuntic M., Keaney J. F., Deanfield J. E., Daiber A. (2020) Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes *Eur Heart J.* 41(41):4057-70.

National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion U. S. (2014) The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. In: The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. (Hrg.) Centers for Disease Control and Prevention (US), Atlanta (GA), 411-58.

Neumann J. T., Sorensen N. A., Schwemer T., Ojeda F., Bourry R., Sciacca V., Schaefer S., Waldeyer C., Sinning C., Renne T., Than M., Parsonage W., Wildi K., Makarova N., Schnabel R. B., Landmesser U., Mueller C., Cullen L., Greenslade J., Zeller T., Blankenberg S., Karakas M., Westermann D. (2016) Diagnosis of Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Troponin I 1-Hour Algorithm *JAMA Cardiol.* 1(4):397-404.

Quyyumi A. A. (1998) Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease *Am J Med.* 105(1A):32S-9S.

Radhakrishnamurthy B., Srinivasan S. R., Vijayagopal P., Berenson G. S. (1990) Arterial wall proteoglycans--biological properties related to pathogenesis of atherosclerosis *Eur Heart J.* 11 Suppl E(148-57).

Radico F., Zimarino M., Fulgenzi F., Ricci F., Di Nicola M., Jespersen L., Chang S. M., Humphries K. H., Marzilli M., De Caterina R. (2018) Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis *Eur Heart J.* 39(23):2135-46.

Reichlin T., Hochholzer W., Bassetti S., Steuer S., Stelzig C., Hartwiger S., Biedert S., Schaub N., Buerge C., Potocki M., Noveanu M., Breidthardt T., Twerenbold R., Winkler K., Bingisser R., Mueller C. (2009) Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays *N Engl J Med.* 361(9):858-67.

Reichlin T., Irfan A., Twerenbold R., Reiter M., Hochholzer W., Burkhalter H., Bassetti S., Steuer S., Winkler K., Peter F., Meissner J., Haaf P., Potocki M., Drexler B., Osswald S., Mueller C. (2011) Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction *Circulation.* 124(2):136-45.

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. (2012a) One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T *Arch Intern Med.* 172(16):1211-8.

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. (2012b) Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis *Am J Med.* 125(12):1205-13 e1.

Reichlin T., Twerenbold R., Wildi K., Gimenez M. R., Bergsma N., Haaf P., Druey S., Puelacher C., Moehring B., Freese M., Stelzig C., Krivoshei L., Hillinger P., Jager C., Herrmann T., Kreutzinger P., Radosavac M., Weidmann Z. M., Pershyna K., Honegger U., Wagener M., Vuillomenet T., Campodarve I., Bingisser R., Miro O., Rentsch K., Bassetti S., Osswald S., Mueller C. (2015) Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay *CMAJ.* 187(8):E243-E52.

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. (2015) 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) *Eur. Heart J.*

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., Baumgartner H., Gaemperli O., Achenbach S., Agewall S., Badimon L., Baigent C., Bueno H., Bugiardini R., Carerj S., Casselman F., Cuisset T., Erol C., Fitzsimons D.,

Halle M., Hamm C., Hildick-Smith D., Huber K., Iliodromitis E., James S., Lewis B. S., Lip G. Y., Piepoli M. F., Richter D., Rosemann T., Sechtem U., Steg P. G., Vrints C., Luis Zamorano J., Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent S. T. Segment Elevation of the European Society of Cardiology (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) Eur Heart J. 37(3):267-315.

Rubini Gimenez M., Hoeller R., Reichlin T., Zellweger C., Twerenbold R., Reiter M., Moehring B., Wildi K., Mosimann T., Mueller M., Meller B., Hochgruber T., Ziller R., Sou S. M., Murray K., Sakarikos K., Ernst S., Gea J., Campodarve I., Vilaplana C., Haaf P., Steuer S., Minners J., Osswald S., Mueller C. (2013) Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin International journal of cardiology. 168(4):3896-901.

Rubini Gimenez M., Twerenbold R., Reichlin T., Wildi K., Haaf P., Schaefer M., Zellweger C., Stallone F., Sou S. M., Mueller M., Denhaerynck K., Mosimann T., Reiter M., Meller B., Freese M., Stelzig C., Klimmeck I., Voegelé J., Hartmann B., Rentsch K., Osswald S., Mueller C. (2014) Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction Eur Heart J. 35(34):2303-11.

Rubini Gimenez M., Twerenbold R., Jaeger C., Schindler C., Puelacher C., Wildi K., Reichlin T., Haaf P., Merk S., Honegger U., Wagener M., Druey S., Schumacher C., Krivoshei L., Hillinger P., Herrmann T., Campodarve I., Rentsch K., Bassetti S., Osswald S., Mueller C. (2015) One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I Am J Med. 128(8):861-70 e4.

Saenger A. K., Beyrau R., Braun S., Cooray R., Dolci A., Freidank H., Giannitsis E., Gustafson S., Handy B., Katus H., Melanson S. E., Panteghini M., Venge P., Zorn M., Jarolim P., Bruton D., Jarausch J., Jaffe A. S. (2011) Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 412(9-10):748-54.

Sandoval Y., Smith S. W., Apple F. S. (2016) Present and Future of Cardiac Troponin in Clinical Practice: A Paradigm Shift to High-Sensitivity Assays Am J Med. 129(4):354-65.

Shah A. S., Anand A., Sandoval Y., Lee K. K., Smith S. W., Adamson P. D., Chapman A. R., Langdon T., Sandeman D., Vaswani A., Strachan F. E., Ferry A., Stirzaker A. G., Reid A., Gray A. J., Collinson P. O., Mcallister D. A., Apple F. S., Newby D. E., Mills N. L., High Steacs Investigators (2015) High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study Lancet. 386(10012):2481-8.

Stierle Ulrich (2017a) 2 - Spezielle kardiologische Techniken in Diagnostik und Therapie. In: Klinikleitfaden Kardiologie (Sechste Ausgabe). Ulrich Stierle (Hrg.) Urban & Fischer, Munich, 13-65.

Stierle Ulrich (2017b) 12 - Pharmakotherapie. In: Klinikleitfaden Kardiologie (Sechste Ausgabe). Ulrich Stierle (Hrg.) Urban & Fischer, Munich, 533-602.

Stierle Ulrich, Hartmann Franz, Wiegand Uwe (2017) 13 - Interventionelle Therapieverfahren. In: Klinikleitfaden Kardiologie (Sechste Ausgabe). Ulrich Stierle (Hrg.) Urban & Fischer, Munich, 603-56.

Teixeira R., Goncalves L., Gersh B. (2013) Acute myocardial infarction--historical notes International journal of cardiology. 167(5):1825-34.

Than M., Cullen L., Aldous S., Parsonage W. A., Reid C. M., Greenslade J., Flaws D., Hammett C. J., Beam D. M., Ardagh M. W., Troughton R., Brown A. F., George P., Florkowski C. M., Kline J. A., Peacock W. F., Maisel A. S., Lim S. H., Lamanna A., Richards A. M. (2012) 2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial J Am Coll Cardiol. 59(23):2091-8.

Thygesen K., Alpert J. S., White H. D., Joint E. S. C. Accf A. H. A. W. H. F. Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction (2007a) Universal definition of myocardial infarction Eur. Heart J. 28(20):2525-38.

Thygesen K., Alpert J. S., White H. D., Joint E. S. C. Accf A. H. A. W. H. F. Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction (2007b) Universal definition of myocardial infarction J Am Coll Cardiol. 50(22):2173-95.

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., Study Group on Biomarkers in Cardiology of The E. S. C. Working Group on Acute Cardiac Care (2010) Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care Eur Heart J. 31(18):2197-204.

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., Study Group on Biomarkers in Cardiology Of E. S. C. Working Group on Acute Cardiac Care (2012a) How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care Eur Heart J. 33(18):2252-7.

Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Simoons M. L., Chaitman B. R., White H. D., Writing Group on the Joint E. S. C. Accf A. H. A. W. H. F. Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Thygesen K., Alpert J. S., White H. D., Jaffe A. S., Katus H. A., Apple F. S., Lindahl B., Morrow D. A., Chaitman B. A., Clemmensen P. M., Johanson P., Hod H., Underwood R., Bax J. J., Bonow R. O., Pinto F., Gibbons R. J., Fox K. A., Atar D., Newby L. K., Galvani M., Hamm C. W., Uretsky B. F., Steg P. G., Wijns W., Bassand J. P., Menasche P., Ravkilde J., Ohman E. M., Antman E. M., Wallentin L. C., Armstrong P. W., Simoons M. L., Januzzi J. L., Nieminen M. S., Gheorghiade M., Filippatos G., Luepker R. V., Fortmann S. P., Rosamond W. D., Levy D., Wood D., Smith S. C., Hu D., Lopez-Sendon J. L., Robertson R. M., Weaver D., Tendera M., Bove A. A., Parkhomenko A. N., Vasilieva E. J., Mendis S., Guidelines E. S. C. Committee for Practice (2012b) Third universal definition of myocardial infarction Eur. Heart J. 33(20):2551-67.

Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Chaitman B. R., Bax J. J., Morrow D. A., White H. D., Executive Group on Behalf of the Joint European Society of Cardiology /American College of Cardiology /American Heart Association /World Heart Federation Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) *Circulation*. 138(20):e618-e51.

Twerenbold R., Neumann J. T., Sorensen N. A., Ojeda F., Karakas M., Boeddinghaus J., Nestelberger T., Badertscher P., Rubini Gimenez M., Puelacher C., Wildi K., Kozhuharov N., Breitenbuecher D., Biskup E., Du Fay De Lavallaz J., Flores D., Wussler D., Miro O., Martin Sanchez F. J., Morawiec B., Parenica J., Geigy N., Keller D. I., Zeller T., Reichlin T., Blankenberg S., Westermann D., Mueller C. (2018a) Prospective Validation of the 0/1-h Algorithm for Early Diagnosis of Myocardial Infarction *J Am Coll Cardiol*. 72(6):620-32.

Twerenbold R., Badertscher P., Boeddinghaus J., Nestelberger T., Wildi K., Puelacher C., Sabti Z., Rubini Gimenez M., Tschirky S., Du Fay De Lavallaz J., Kozhuharov N., Sazgary L., Mueller D., Breidhardt T., Strebel I., Flores Widmer D., Shrestha S., Miro O., Martin-Sanchez F. J., Morawiec B., Parenica J., Geigy N., Keller D. I., Rentsch K., Von Eckardstein A., Osswald S., Reichlin T., Mueller C. (2018b) 0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction *Circulation*. 137(5):436-51.

Voss E. M., Sharkey S. W., Gernert A. E., Murakami M. M., Johnston R. B., Hsieh C. C., Apple F. S. (1995) Human and canine cardiac troponin T and creatine kinase-MB distribution in normal and diseased myocardium. Infarct sizing using serum profiles *Arch Pathol Lab Med*. 119(9):799-806.

Weiß Christel (2008) *Basiswissen Medizinische Statistik*, 4, Springer Medizin Verlag Heidelberg, 336.

Welsch Ulrich, Kummer Wolfgang, Deller Thomas (2014) *Lehrbuch Histologie*, 4. Auflage, Elsevier GmbH, München, 147-152.

Welsh P., Preiss D., Shah A. S. V., Mcallister D., Briggs A., Boachie C., Mcconnachie A., Hayward C., Padmanabhan S., Welsh C., Woodward M., Campbell A., Porteous D., Mills N. L., Sattar N. (2018) Comparison between High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Cardiac Troponin I in a Large General Population Cohort *Clin Chem*. 64(11):1607-16.

Westermann D., Neumann J. T., Sorensen N. A., Blankenberg S. (2017) High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease *Nature reviews. Cardiology*. 14(8):472-83.

Wiemer M., Schäufele T., Schmitz T., Hoffmann S., Comberg T., Eggebrecht H., Langer C. (2018) Herzkatheter: Diagnostik und Intervention über die Arteria radialis *Der Kardiologe*. 12(4):268-76.

Wu A. H. B., Christenson R. H., Greene D. N., Jaffe A. S., Kavsak P. A., Ordonez-Llanos J., Apple F. S. (2018) Clinical Laboratory Practice Recommendations for the Use of Cardiac Troponin in Acute Coronary Syndrome: Expert Opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on

Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Clin Chem. 64(4):645-55.

Yusuf S., Zhao F., Mehta S. R., Chrolavicius S., Tognoni G., Fox K. K., Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (2001) Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation N. Engl. J. Med. 345(7):494-502.

Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L., Investigators Interheart Study (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study Lancet. 364(9438):937-52.

Zand T., Hoffman A. H., Savilonis B. J., Underwood J. M., Nunnari J. J., Majno G., Joris I. (1999) Lipid deposition in rat aortas with intraluminal hemispherical plug stenosis. A morphological and biophysical study Am. J. Pathol. 155(1):85-92.

Zeller T., Ojeda F., Brunner F. J., Peitsmeyer P., Munzel T., Binder H., Pfeiffer N., Michal M., Wild P. S., Blankenberg S., Lackner K. J. (2015) High-sensitivity cardiac troponin I in the general population--defining reference populations for the determination of the 99th percentile in the Gutenberg Health Study Clin Chem Lab Med. 53(5):699-706.

Ziegler T., Abdel Rahman F., Jurisch V., Kupatt C. (2019) Atherosclerosis and the Capillary Network; Pathophysiology and Potential Therapeutic Strategies Cells. 9(1):

8 Danksagung

Ich möchte mich bei Prof. Dirk Westermann und Prof. Stefan Blankenburg für die Möglichkeit, diese Dissertation anzufertigen bedanken. Besonders danke ich dabei Prof. Westermann für die Ausübung sanften Drucks, ohne welchen diese Dissertation möglicherweise nicht mehr zu einem erfolgreichen Abschluss gefunden hätte.

Ich danke zudem Johannes Neumann und Nils Sörensen für die tatkräftige Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit, für die Unterweisung im wissenschaftlichen Schreiben, die immer zeitnahe Beantwortung von Fragen aller Art und eine rundum angenehme Betreuung.

Ich danke außerdem Tjark Schwemer, ohne den ich diese Promotion vermutlich nicht angefangen hätte.

Francisco Ojeda Echevarria danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der statistischen Auswertung und der immer zeitnahen und geduldigen Beantwortung meiner Fragen.

Ich danke zudem dem gesamten ärztlichen und pflegerischen Team der ZNA für die herzliche Aufnahme in das Team der ZNA und die tatkräftige Unterstützung bei der Patientenrekrutierung und Probenakquise. Besonders danke ich hier Susanne Ahrens-Stopperan für ihre Arbeit als Study Nurse der BACC-Studie.

Zu guter Letzt danke ich meinen Eltern, meinen Schwestern, meinen Großeltern und meinem Partner, die sich regelmäßig nach dem Stand dieser Arbeit erkundigt und mich wo es nur ging unterstützt haben und ohne die ich heute nicht der Arzt und Mensch wäre, der ich bin.

9 Curriculum vitae

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

10 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:



Rafael Bourry

Hamburg, 04.11.2021