

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Universitäres Herz- und Gefäßzentrum

Klinik für Kardiologie

Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg

Prof. Dr. med. Paulus Kirchhof

Assoziation von hochsensitivem Troponin T und I mit der Ausprägung einer koronaren Herzerkrankung bei stabilen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Elisabeth Isabel van Erckelens
aus Hamburg

Hamburg 2022

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 03.06.2022

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Florian Grahammer

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. Moritz Seiffert

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Die koronare Herzerkrankung	5
1.2	Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung	7
1.3	Diagnostik und Therapie des chronischen Koronarsyndroms	9
1.4	Niereninsuffizienz	12
1.4.1	Niereninsuffizienz als Risikofaktor für die koronare Herzerkrankung	17
1.5	Entwicklung und Nutzen kardialer Troponin-Assays.....	19
1.6	Troponin-Blutkonzentration bei Niereninsuffizienz	21
1.7	Zielsetzung	22
2	Methoden	23
2.1	Die klinischen Kohortenstudien mit Etablierung einer allgemeinen Biobank	23
2.2	Substudie INTERCATH.....	23
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien	24
2.4	Fragebogen	25
2.5	Laboranalysen.....	26
2.6	Nachbefragung.....	28
2.7	Quantifizierung der Koronarmorphologie.....	29
2.7.1	KHK-Klassifikation	29
2.7.2	SYNTAX-Score	30
2.7.3	Gensini-Score	31
2.8	Statistische Analysen	34
3	Ergebnisse	36
3.1	Patientencharakteristik	36
3.2	Troponinkonzentration bei Studieneinschluss	38
3.3	Koronarmorphologie	42
3.4	Koronarmorphologie und Troponin	45
4	Diskussion.....	53
4.1	Hauptergebnisse	53
4.2	Troponin-Konzentration und Niereninsuffizienz.....	54
4.3	Troponin-Konzentration und Schweregrad der KHK	56
4.4	Stärken und Limitationen der Arbeit	58

4.5	Ausblick.....	59
5	Zusammenfassung.....	60
6	Summary.....	61
7	Abbildungsverzeichnis	62
8	Tabellenverzeichnis	63
9	Abkürzungsverzeichnis	65
10	Literaturverzeichnis.....	67
11	Danksagung.....	86
12	Lebenslauf	87
13	Eidesstattliche Versicherung.....	88

1 Einleitung

1.1 Die koronare Herzerkrankung

Weltweit sind rund 500 Millionen Menschen an einer koronaren Herzerkrankung (KHK) erkrankt. (*Global Burden of Disease Collaborative Network et al. 2019, Roth et al. 2020, Wang et al. 2020*) Die KHK stellt weltweit mit ca. 16% die häufigste Todesursache dar. (*Global Burden of Disease Collaborative Network et al. 2019*) Auch in Deutschland können ein Fünftel der Todesfälle auf das Vorliegen einer KHK zurückgeführt werden. (*Statistisches Bundesamt 2019*)

Aus pathophysiologischer Sicht handelt es sich bei der KHK um atherosklerotische Veränderungen der Koronararterien. Aufgrund komplexer inflammatorischer Prozesse der Gefäßwand kommt es zu einer Endothelläsion mit konsekutiver Koronarsklerose und möglicher Lumenreduktion der betroffenen Gefäße. Hierdurch kann ein Missverhältnis zwischen myokardialem Sauerstoff-Angebot und -Verbrauch entstehen. (*Montalescot et al. 2013*) Aus klinischer Sicht handelt es sich bei der KHK um ein dynamisches Krankheitsbild, welches über viele Jahre stabil oder nur leicht progredient verlaufen kann, in anderen Fällen aber auch mit einem raschen Progress bis hin zu einem akuten Koronarsyndrom (*acute coronary syndrome, ACS*) verlaufen kann. (*Hamm et al. 2011, Montalescot et al. 2013, Knuuti et al. 2019*) Klinisch manifestiert sich die KHK in der Hälfte aller Fälle als ein chronisches Koronarsyndrom mit belastungsabhängiger Luftnot oder thorakalen Schmerzen, die auch in Arm, Hals, Rücken oder Bauch ausstrahlen können. (*Diamond 1983*) Um die Diagnose einer typischen Angina pectoris stellen zu können, müssen alle drei der folgenden Kriterien zutreffen: (i) Retrosternale drückende Brustschmerzen, die (ii) durch Belastung oder emotionalen Stress auftreten und (iii) in Ruhe oder nach Applikation von Nitraten innerhalb von 5 Minuten sistieren. (*Knuuti et al. 2019*) Werden nur zwei der genannten Kriterien erfüllt, handelt es sich um eine atypische Angina pectoris, bei Vorliegen eines oder keinem der genannten Kriterien liegt ein nicht-anginöser Thoraxschmerz vor. (*Montalescot et al. 2013, Park et al. 2017*) Die Ausprägung der Angina pectoris kann anhand der CCS Klassifikation in die Stufen 1-4 eingeteilt werden (**Tabelle 1**).

Klasse I	Keine Beschwerden bei starker Belastung
Klasse II	Beschwerden bei starker Belastung
Klasse III	Beschwerden bei leichter Belastung
Klasse IV	Beschwerden in Ruhe

Tabelle 1: CCS-Kriterien zur Quantifizierung der Angina pectoris nach (Montalescot et al. 2013) CCS = Canadian Cardiovascular Society.

Neben einer klinischen Manifestation der KHK im Sinne eines chronischen Koronarsyndroms kommt es bei jedem zweiten Patienten zu einer Erstmanifestation der KHK aufgrund eines akuten Myokardinfarkts, auf deren Diagnostik und Therapie im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht weiter eingegangen werden soll. (Dißmann et al. 2019)

1.2 Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung

Als klassische veränderbare kardiovaskuläre Risikofaktoren für die Entwicklung einer Atherosklerose gelten arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Adipositas und Nikotinkonsum. (*Montalescot et al. 2013*) Insbesondere in den industrialisierten Nationen kann aktuell eine weitere Zunahme von Adipositas, Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus beobachtet werden, sodass ebenfalls von einer zunehmenden Prävalenz der KHK ausgegangen werden muss. Zusätzlich zu den oben genannten klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren stellen neben dem Alter und Geschlecht sowie einer möglichen genetischen Prädisposition auch die chronische Niereninsuffizienz, eine kardiotoxische Krebstherapie, Autoimmunerkrankungen wie die rheumatoide Arthritis oder Psoriasis, das Schlaf-Apnoe-Syndrom oder eine erektile Dysfunktion eigene kardiovaskuläre Risikofaktoren dar. (*Piepoli 2016*) Die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren führen unter anderem durch eine Steigerung der endothelialen Dysfunktion zu einem Progress der KHK. Bereits im jungen Lebensalter kommt es bei einer Hyperlipoproteinämie zu einer Akkumulation von Lipiden in der Intima der Gefäße. (*Brunner et al. 2019, Mach et al. 2019, Pencina et al. 2019*) Weiterhin stellt die Adipositas auf dem Boden lipidreicher Ernährung und geringer körperlicher Belastung einen relevanten Risikofaktor für die Entwicklung einer KHK dar. Sowohl durch die Schadstoffaufnahme bei Nikotinabusus als auch durch eine hyperglykämische und hyperinsulinämische Stoffwechsellage bei Diabetes mellitus besteht ein endothelschädigendes Milieu, das den Progress einer KHK begünstigt. (*Kondo et al. 2019, Arnold et al. 2020, Cosentino et al. 2020*) Der hochprävalente arterielle Hypertonus stellt für die Gefäßwand ebenfalls eine gesteigerte Beanspruchung dar, die eine endotheliale Dysfunktion herbeiführt. (*Whelton et al. 2018, Arnett et al. 2019*)

Durch einheitliche Prävention ließen sich mindestens 80 Prozent der kardiovaskulären Erkrankungen verhindern. *(Piepoli 2016)* Allein durch eine Veränderung der Ernährung (z. B. Reduktion von Natrium-Konsum) könnte sich die Anzahl kardiovaskulär bedingter Todesfälle halbieren. *(Roth et al. 2015)* Zusätzlich ermöglicht eine konsequente Senkung von Blutdruck, Blutzucker- und Cholesterinspiegel und Rauch-Entwöhnung eine signifikante Reduktion der KHK-Inzidenz. *(Roth et al. 2015, Piepoli 2016)* Im Mittel- und West-Europa konnte über einen Zeitraum von 1990 bis 2013 eine Reduktion der kardiovaskulär bedingten Todesfälle erreicht werden. *(Roth et al. 2015)* Eine Progress-Minderung oder Verbesserung der KHK kann durch Lebensstilveränderungen, Einleitung einer Medikation und ggf. Revaskularisation erreicht werden. *(Knuuti et al. 2019)*

1.3 Diagnostik und Therapie des chronischen Koronarsyndroms

Die Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Kardiologie für die Diagnostik und Therapie des chronischen Koronarsyndroms empfiehlt bei allen Patienten mit dem Verdacht auf ein chronisches Koronarsyndrom ein Ruhe-EKG sowie Echokardiogramm zur Einschätzung der linksventrikulären Funktion. Die weitere Diagnostik beruht auf der klinischen Bewertung der Prätestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK. Diese lässt sich aus epidemiologischen Daten ableiten, die nach individuellem Risikoprofil des Patienten sowie Alter, Geschlecht und Symptomatik modifiziert werden. (*Knuuti et al. 2019*) Die Eignung des Patienten für die Durchführung eines Tests gilt es ebenfalls zu berücksichtigen.

Bei geringer klinischer Wahrscheinlichkeit und fehlendem Ausschluss der KHK anhand der Klinik wird zunächst eine CT-Koronarangiographie empfohlen, um Plaques auszuschließen, wenn eine gute Bildqualität zu erwarten ist. Hier ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei älteren Patienten aufgrund von Artefakten durch Verkalkungen der Koronargefäße und künstlicher Verkleinerung des Restlumens häufig falsch-positive Ergebnisse auftreten können. (*Genders et al. 2011, Knuuti et al. 2018, Newby et al. 2018*)

Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit und zu erwartender Revaskularisation wird zunächst eine nicht-invasive Ischämie-Testung wie Belastungs-Echokardiogramm, Kardio-Magnetresonanztomographie (MRT), Myokardszintigraphie oder Positronen-Emissionstomographie (PET) empfohlen. (*Montalescot et al. 2013, Knuuti et al. 2019*)

Sollte eine ausgeprägte Symptomatik, ein ACS oder ein hohes Risiko (Sterblichkeit von >3% pro Jahr) für Koronarereignisse (z.B. anamnestischer Myokardinfarkt) bestehen, ist die invasive Koronarangiographie indiziert. (*Montalescot et al. 2013, Knuuti et al. 2019*) In deren Rahmen ist nicht nur eine schnelle Diagnosestellung möglich, es kann auch häufig direkt eine Therapie (PTCA, Stent) einer bestehenden Stenose initiiert werden. (*Knuuti et al. 2018, Thygesen et al. 2018, Knuuti et al. 2019*)

Therapie:

Die Grundlage zur Therapie der stabilen KHK besteht in der Optimierung der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren einhergehend mit einer Veränderung des Lebensstils. Die Leitlinien geben dazu Zielwerte vor: Durch die sorgfältige Einstellung von Diabetes mellitus (HbA1c <7%) und arteriellem Hypertonus (systolischer RR 120-130 mmHg für jüngere und 130-140 mmHg für ältere Patienten), Optimierung des Lipidprofils (Senkung des LDL-Cholesterins auf $\leq 50\%$ des Ausgangswertes und ein Zielwert von <55 mg/dl), der Beendigung eines bestehenden Nikotinkonsums, Gewichtsabnahme, Ernährungsanpassung, vermehrte körperliche Aktivität sowie Stressreduktion kann ein Voranschreiten der Erkrankung vermieden und somit Prävention von atherosklerotischen Ereignissen erreicht werden. (*Knuuti et al. 2018, Thygesen et al. 2018, Knuuti et al. 2019, Mach et al. 2019*)

Die Therapie der chronischen KHK beinhaltet eine spezifische medikamentöse Therapie. Bei bereits stattgehabten Myokardinfarkt oder nach einer Revaskularisation mit Stentimplantation wird die Einnahme eines Thrombozytenaggregationshemmers wie Acetylsalicylsäure (ASS) oder eines P2Y₁₂-Antagonisten wie z.B. Clopidogrel empfohlen. Zur Senkung des LDL-Cholesterins auf die o. g. Zielwerte wird allen KHK-Patienten die Einnahme von Statinen empfohlen. Ggf. kann eine Kombination mit einer weiteren Substanz wie Ezetimib oder einem PCSK-9-Inhibitor) erfolgen. (*Mach et al. 2019*) Gegebenenfalls können andere Substanzen wie z. B. durch Senkung der Herzfrequenz antiischämisch wirkende Betablocker oder Nicht-Dihydropyrimidin-Kalziumantagonisten eingesetzt werden. Sollte keine Linderung pektanginöser Beschwerden erreicht worden sein, können zusätzlich kurz- oder langwirksame Nitrate oder Ranolazin angewendet werden. (*Montalescot et al. 2013, Knuuti et al. 2019*)

Die weitere Medikation orientiert sich maßgeblich an der vorliegenden Grunderkrankung wie arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus oder Herzinsuffizienz. Die interventionelle Therapie des chronischen Koronarsyndroms bezieht sich vor allem auf ausgewählte Gruppen: prognostisch relevante Stenosen, wie z. B. von Hauptstamm oder der proximalen LAD (*left anterior descending artery*). (Ibanez et al. 2018, Thygesen et al. 2018, Knuuti et al. 2019, Collet et al. 2021) Bei fortbestehender Symptomatik unter antianginöser Medikation kann ebenfalls eine Revaskularisierung zur Linderung der Symptome angestrebt werden. (Knuuti et al. 2019)

1.4 Niereninsuffizienz

Vor dem Hintergrund einer kontinuierlich alternden Bevölkerung ist die chronische Niereninsuffizienz ein Krankheitsbild mit steigender Prävalenz in den Industrieländern. (Eckardt et al. 2013, Webster et al. 2017) Im Jahr 2017 konnte bei 9% der Weltbevölkerung eine chronische Niereninsuffizienz festgestellt werden, davon 0,04% mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. (Bikbov et al. 2020) Im gleichen Jahr konnte bei 9 Millionen Patienten in Deutschland eine chronische Niereninsuffizienz diagnostiziert werden, davon ca. 3 Millionen mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Derzeit sind ca. 95.000 Patienten in Deutschland dialysepflichtig. (Girndt et al. 2016, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie 2021) Die Relevanz der chronischen Niereninsuffizienz begründet sich aus der gesteigerten kardiovaskulären Morbidität, der Gesamtmortalität, den hohen Kosten für Dialyse, häufige Hospitalisierung und einer erheblich reduzierten Lebensqualität der Patienten. (Go et al. 2004, Anderson et al. 2009, Gansevoort et al. 2013, Hill et al. 2016, Bikbov et al. 2020)

Diabetes und Bluthochdruck stellen die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz dar. Daneben können auch primäre Nierenfunktionsstörungen wie Glomerulonephritiden oder tubulointerstitielle Störungen zur Ausbildung einer chronischen Niereninsuffizienz führen. (Levey et al. 2011, Gansevoort et al. 2013, Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013, Bikbov et al. 2020) Familiäre Häufungen mit genetischer Ursache werden ebenfalls beschrieben, wobei dies für kongenitale Erkrankungen wie z. B. die polyzystische Nierenerkrankung eine Rolle spielen. (Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013, Connaughton et al. 2019, Cocchi et al. 2020)

In **Tabelle 2** sind die häufigsten Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz zusammengefasst. (Eckardt et al. 2013, Webster et al. 2017)

Prärenal (inadäquate Perfusion)
<ul style="list-style-type: none"> • Minderperfusion renal (z. B. Nierenarterienstenose, Aortenaneurysma, Embolie) • Systemischer Volumenmangel (z. B. Exsikkose, Blutung) • Volumenbelastung (z. B. Herzinsuffizienz, Leberzirrhose)
Intrarenal
<ul style="list-style-type: none"> • Hypercalcämie (z. B. Tumorlyse-Syndrom) • Tubulo-interstitielle Erkrankungen (z. B. Analgetika-Nephropathie) • Infiltration (Lymphome, Sarkoidose) • Glomeruläre Beteiligung (z. B. Vaskulitiden, Systemischer Lupus Erythematodes, Wegener-Granulomatose) • Diabetische Nephropathie (v. a. Typ II) • Hypertensive Nephropathie • Glomerulonephritiden
Postrenal (Obstruktion)
<ul style="list-style-type: none"> • Tumoren (Prostata, gynäkologisch) • Steine (Urether, Blase) • Multiples Myelom

Tabelle 2: Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz nach (Eckardt et al. 2013, Webster et al. 2017)

Neben den oben genannten Ursachen müssen für die weniger entwickelten Länder zusätzliche Ursachen wie HIV-Nephropathien, kontaminiertes Wasser (Schwermetalle, Pestizide) und Konsum von Kräutern unklaren Ursprungs genannt werden. (Webster et al. 2017)

Klinik:

Die klinische Manifestation einer renalen Schädigung richtet sich grundsätzlich nach der Lokalisation des Gewebeschadens. So kommt es bei Störungen der exkretorischen Nierenfunktion zu einem Anstieg harnpflichtiger Substanzen im Plasma, womit das Auftreten einer Urämie mit Symptomen der Enzephalopathie wie Kognitionsstörungen, Somnolenz und Apathie sowie Beteiligung anderer Organe wie der Haut begünstigt wird. (Webster et al. 2017)

Dies äußert sich in für die Patienten häufig besonders belastenden Juckreiz. (*Webster et al. 2017*) Des Weiteren führt die verminderte exkretorische Nierenfunktion zu einer kompensatorischen Hyperfiltration mit daraus resultierender Polyurie, Nykturie, Polydipsie und Ödembildung. (*Gansevoort et al. 2013, Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013, Bolignano et al. 2014*) Weiterhin zeigen sich gastrointestinale Symptome in der Gestalt von Übelkeit und Erbrechen sowie Verlust des Appetits mit resultierender Kachexie. (*Webster et al. 2017*) Störungen der inkretorischen Nierenfunktion wie ein Erythropoietin-Mangel hingegen führen zu einer renalen normochromen, normozytären Anämie. Durch die mangelnde renale Synthese von Vitamin D durch Aktivierung von Calcifediol zu Calcitriol, daraus resultierender geringerer enteraler Resorption von Calcium sowie eine reduzierte renale Elimination von Phosphat kommt es durch eine gesteigerte Parathormon-Sekretion zu einer Veränderung des Knochenstoffwechsels, der renalen Osteopathie. Dieser sekundäre Hyperparathyreoidismus führt durch einen gesteigerten Abbau des Knochens zu einer Verminderung der Knochendichte mit Ausbildung einer Osteoporose. (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013, Webster et al. 2017, Weckmann et al. 2018*) Außerdem kommt es zu einer konsekutiven Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, sodass ein renoparenchymatöser Hypertonus entstehen oder sich ein bereits bestehender arterieller Hypertonus zusätzlich verschlechtern kann. (*Gansevoort et al. 2013, Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013, Bolignano et al. 2014*)

Klinische Diagnostik:

Die chronische Niereninsuffizienz ist definiert als Nierenschädigung oder Einschränkung der Nierenfunktion für länger als drei Monate. (Levey et al. 2003, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013*) Als Marker für die eingeschränkte Nierenfunktion werden eine reduzierte GFR <60 ml/min/1,73 m² oder mindestens eines der folgenden Anzeichen für eine Nierenschädigung akzeptiert. Zu diesen zählen eine Albuminurie ≥ 30 mg/24h, ein auffälliges Urinsediment oder eine tubuläre Schädigung mit Elektrolytverschiebungen sowie ein pathologischer histologischer Befund. (Levey et al. 2003, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013*) Die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) erfolgt meist anhand der CKD-EPI-Formel mithilfe von Kreatinin-Wert und Angaben von Alter, Geschlecht und Hautfarbe. (Levey et al. 2009, Inker et al. 2012, Pottel et al. 2017) Alternativ steht die MDRD-Formel zur Verfügung, die aber besonders bei einer eGFR von mehr als 60 ml/min/1,73m² zu falschen Ergebnissen führt. (Levey et al. 2009, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013*, Pattaro et al. 2013) In Einzelfällen kann die eGFR auch anhand der Serumkonzentration von Cystatin C, einem Proteaseinhibitor, der tubulär vollständig resorbiert und metabolisiert wird, berechnet werden. (Ingelfinger u. Marsden 2013)

Nach der *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* der *National Kidney Foundation* der USA wird die Niereninsuffizienz in 5 Stadien eingeteilt:

Stadium	Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)
1	eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m ² + Eiweißausscheidung/Albuminurie
2	eGFR 60-89 ml/min/1,73m ² + Eiweißausscheidung/Albuminurie
3	eGFR 30-59 ml/min/1,73m ²
4	eGFR 15-29 ml/min/1,73m ²
5	eGFR <15 ml/min/1,73m ²

Tabelle 3: Stadien der Niereninsuffizienz abhängig von der eGFR nach (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013*) eGFR = berechnete glomeruläre Filtrationsrate.

Therapie:

Generell ist die chronische Niereninsuffizienz ein irreversibler Vorgang, sodass die Therapie häufig den Erhalt der aktuellen Nierenfunktion anstrebt. Daher sollten nierenschädigende Komponenten wie Blutzucker, Blutdruck und Lipidstoffwechsel gut kontrolliert und reguliert werden. (Tsai et al. 2017, Weckmann et al. 2018) Falls eine therapierbare Grunderkrankung als Ursache auszumachen ist, sollte diese therapiert werden. Außerdem sollten eine Nikotinkarenz sowie eine proteinarme Ernährung angestrebt werden. (Cupisti et al. 2018) Um das Voranschreiten der Niereninsuffizienz zu verzögern, erhalten die Betroffenen eine ACE-Hemmer-Therapie. (Catalá-López et al. 2016) Des Weiteren werden nephrotoxische Medikamente wie nicht-steroidale Antirheumatika nicht mehr angewendet und andere Medikamente in ihrer Dosis an die Nierenfunktion der Patienten angepasst. (Munar u. Singh 2007, Lenssen u. Liekweg 2016) Sollten diese Maßnahmen den Verlust der Nierenfunktion nicht verhindern können, steht mit der Hämodialyse ein Nierenersatzverfahren sowohl als terminale Therapieform als auch als vorübergehende Therapie bis zu einer erfolgten Nierentransplantation zur Verfügung. (Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013)

1.4.1 Niereninsuffizienz als Risikofaktor für die koronare Herzerkrankung

Die KHK ist eine der häufigsten Begleiterkrankungen einer chronischen Niereninsuffizienz. (*Matsushita et al. 2016*) Bei Patienten mit manifester Niereninsuffizienz besteht zum einen eine hohe Prävalenz von traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arteriellem Hypertonus, Hypercholesterinämie und Nikotinabusus. Zum anderen stellen weitere Faktoren wie Anämie, gesteigerte Sympathikusaktivität und die Ausbildung einer urämischen Stoffwechsellage mit Veränderungen der Blutgerinnung eigene nierenspezifische kardiovaskuläre Risikofaktoren dar. (*Drüeke u. Massy 2010, Gansevoort et al. 2013, Zewinger et al. 2015*) Neben der bei Anämie bestehenden Sauerstoffmangelversorgung bspw. des Myokards, bedeutet eine Anämie im Allgemeinen eine Verschlechterung der Prognose bei kardial vorerkrankten Patienten. (*Kitai et al. 2013, Rymer u. Rao 2018*) Die gesteigerte Sympathikusaktivität führt unter anderem zu einer Verschlechterung eines bereits bestehenden arteriellen Hypertonus. (*Schiffrin et al. 2007*) Die urämische Stoffwechsellage bewirkt durch Urämetoxine oxidativen Stress und Bildung von Entzündungsmediatoren ebenso wie eine Hypercalcämie eine direkte Gefäßschädigung und –verkalkung. (*Levey et al. 2003, Schiffrin et al. 2007, Drüeke u. Massy 2010, Gansevoort et al. 2013, Zewinger et al. 2015*) Durch ein gestörtes Gerinnungssystem haben die Patienten ein gesteigertes Risiko sowohl für große Thrombosen als auch für eine gesteigerte Blutungsneigung. (*Coyle et al. 2021*) Gleichzeitig werden in der Urämie hohe LDL-Cholesterin-Spiegel gefunden, die zusätzlich zu einer gesteigerten Bildung und einem Progress atherosklerotischer Plaques und der damit einhergehenden Endothelschädigung bewirken. (*Zewinger et al. 2014, Piepoli 2016, Ali et al. 2019*) So besteht bereits bei einer eGFR <60 ml/min/1,73m² eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. (*Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium 2010, van der Velde et al. 2011, Gansevoort et al. 2013, Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013, Matsushita et al. 2015, Matsushita et al. 2016, Webster et al. 2017*)

Aufgrund der dargestellten begleitenden Risikofaktoren und der eingeschränkten Nierenfunktion besteht somit zusammenfassend für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ein stark erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Dieser Tatsache wird unter anderen auch in den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie Rechnung getragen, die Patienten mit einer eGFR <60 ml/min/1,73 m² bzw. <30 ml/min/1,73 m² als Patienten mit hohem bzw. sehr hohem kardiovaskulären Risiko und einer 10-Jahres Mortalität von $>10\%$ eingestuft werden. *(Piepoli 2016)*

1.5 Entwicklung und Nutzen kardialer Troponin-Assays

Bereits im Jahr 1989 konnten Hugo A. Katus und Kollegen zeigen, dass der Nachweis freier Anteile des kontraktilen Apparates einer Myokardzelle (Troponin T und I) spezifischer für eine akute oder chronische Myokardschädigung ist als ein Nachweis zytosolischer kardialer Enzyme wie Creatinkinase oder Lactatdehydrogenase. (*Cummins et al. 1987, Katus et al. 1989, Katus et al. 1991*) Im Laufe der nächsten Jahre erfolgte eine stetige Weiterentwicklung der Troponin-Assays, die es neben einer verbesserten und schnelleren Diagnose des akuten Herzinfarkts ebenfalls ermöglichen, in bis zu >99% der gesunden Bevölkerung eine Troponin Blutkonzentration zu quantifizieren. (*Omland et al. 2009, Keller et al. 2011*) Zum aktuellen Zeitpunkt werden die kardialen Troponine als Goldstandard in der kardiologischen Notfalldiagnostik angesehen. (*Thygesen et al. 2018*)

Die Diagnose eines NSTEMI wird gestellt, wenn zusätzlich zu Symptomen der Ischämie, elektrokardiographisch Veränderungen, echokardiographischem Nachweis von Wandbewegungsstörungen oder Nachweis eines intrakoronaren Thrombus in der Angiographie oder Autopsie eine dynamische Erhöhung des Troponin-Blutlevels vorliegt. (*Thygesen et al. 2018*) Eine solche dynamische Troponin-Erhöhung wird in der Regel durch eine wiederholte Messung über einen Zeitraum von ein bis drei Stunden identifiziert. Kommt es zu einer relevanten Änderung der Troponinkonzentration, kann von einem akuten myokardialen Zelluntergang im Sinne eines akuten Myokardinfarkts ausgegangen werden. (*Thygesen et al. 2018*) Über die Zeit stabil erhöhte Troponin-Blutlevel sprechen hingegen eher für einen chronischen Myokardschaden, z.B. im Rahmen einer schweren linksventrikulären Hypertrophie, Herzinsuffizienz oder auch Niereninsuffizienz. (*Thygesen et al. 2018*)

Neben der Notfalldiagnostik können kardiale Troponine zudem Anwendung im Bereich der Risikostratifizierung kardial vorerkrankter Probanden finden. (*Biener et al. 2018*) Bei bereits bestehender kardialer Vorerkrankung, z. B. einer chronischen Herzinsuffizienz sind Troponin-Spiegel oberhalb der 99. Perzentile mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert. (*Agewall et al. 2011, Januzzi et al. 2012, Omland et al. 2013, Eisen et al. 2016, McEvoy et al. 2016, Sze et al. 2016*) Die Präsenz nicht-verkalkter Plaques ist ebenfalls mit einer chronischen Troponin-T-Erhöhung assoziiert.

Diese Plaques sind von besonderer Relevanz, da es an dieser Stelle zu einem vaskulären Remodeling mit der Folge eines akuten Myokardinfarkts kommen kann. *(Korosoglou et al. 2011)* Auch bei symptomfreien Probanden können mittels Troponin-Bestimmung Aussagen über bestimmte Risikokonstellationen gemacht werden. So ist zum Beispiel ein erhöhter Troponin-Wert mit einem erhöhten Risiko für neu aufgetretene Angina pectoris und Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und Schlaganfall assoziiert. *(Neumann et al. 2014, Blankenberg et al. 2016, Welsh et al. 2019)* Der Nachweis von Troponin I mit einem hoch-sensitiven Assay ist zudem ein Indikator für das Vorliegen einer KHK in der Normalpopulation. *(Kaess et al. 2017)* Des Weiteren gehen erhöhte Troponin-Werte bei einer symptomfreien Bevölkerung mit einer Steigerung der kardiovaskulären und der Gesamtmortalität einher. *(Neumann et al. 2014, Blankenberg et al. 2016, Sze et al. 2016, Welsh et al. 2019)*

Im Rahmen einer intravenösen Chemotherapie und der zugehörigen Nachsorge können regelmäßige Troponin-Bestimmungen zur Überwachung der möglichen Kardiotoxizität herangezogen werden. Ein gegebenenfalls entstehender Myokardschaden kann so frühzeitig durch zeitnahe kardiologische Kontrolle und falls nötig, Anpassung der Chemotherapie verhindert werden. *(Tian et al. 2014, Zamorano et al. 2016, Jones et al. 2017)*

1.6 Troponin-Blutkonzentration bei Niereninsuffizienz

Insbesondere bei Patienten mit renaler Funktionseinschränkung stellt die Interpretation erhöhter Troponin-Blutlevel häufig eine Herausforderung im klinischen Alltag dar. Grundsätzlich muss zwischen der Möglichkeit einer gesteigerten kardialen Freisetzung und einer verminderten renalen Elimination von Troponin unterschieden werden. Neben der Freisetzung von Troponin im Rahmen einer akuten Myokardischämie kann diese aufgrund verschiedener Faktoren entstehen, die bei einer chronischen Niereninsuffizienz vorliegen. Zum einen besteht im Rahmen der urämischen Stoffwechsellage ein proinflammatorisches Milieu, das eine Myokardschädigung begünstigen kann. (*Schiffrin et al. 2007, Drüeke u. Massy 2010, Levey et al. 2011, Gansevoort et al. 2013, Zewinger et al. 2014, Sarnak et al. 2019*) Zusätzlich führt ein Hypertonus, eine gesteigerte Sympathikusaktivität, Veränderungen der Blutgerinnung, eine renale Anämie sowie die häufig bestehende chronische Volumenüberladung zu einer verstärkten Herzarbeit, die zu Veränderungen des Myokards führen kann. (*deFilippi et al. 2003, Szczykowska et al. 2019*) Daraus kann sich eine gesteigerte Freisetzung von Troponin ergeben. Die chronische Niereninsuffizienz geht meistens mit Veränderungen der glomerulären Filtrationsbarriere einher. Dies bedingt eine verminderte Ausscheidung von Troponin-Molekülen, wobei das kleinere Troponin I mit 24 kDa besser als das 37 kDa große Troponin T eliminiert werden kann. (*Røysland et al. 2012, Cardinaels et al. 2016, Webster et al. 2017*)

1.7 Zielsetzung

Im klinischen Alltag finden sich auch in Abwesenheit eines akuten Koronarsyndroms insbesondere bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz häufig erhöhte Troponin-Blutkonzentrationen. (*Chen et al. 2013, Sarnak et al. 2019, Szczykowska et al. 2019*) Eine solche Erhöhung des Troponin-Levels ist mit einer erhöhten Mortalität und nicht-fatalen kardiovaskulären Endpunkten assoziiert. (*Michos et al. 2014, Sandesara et al. 2018*) Aufgrund der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse kann vermutet werden, dass bei Patienten mit fortgeschrittener KHK diese zu einer myokardialen Ischämie und Nekrose mit konsekutiver Freisetzung von Troponin führt. (*Katus et al. 1989, Roffi et al. 2016, Kraus et al. 2018, Thygesen et al. 2018*) Aktuell ist über die Assoziation der Troponin-Blutkonzentration mit der Ausprägung einer KHK bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nur wenig bekannt. (*Magnoni et al. 2016, Yamazaki et al. 2016*) Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und erfolgter invasiver Koronarangiographie die Assoziation von hoch-sensitiv gemessenem Troponin T und I mit dem Schweregrad der KHK zu untersuchen.

2 Methoden

2.1 Die klinischen Kohortenstudien mit Etablierung einer allgemeinen Biobank

Die klinischen Kohortenstudien am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg dienen der prospektiven klinischen Untersuchung unterschiedlicher kardiologischer Krankheitsbilder. Es werden verschiedene Substudien durchgeführt, die Ursache und den Progress kardiovaskulärer Erkrankungen genauer charakterisieren und weitere Risikofaktoren eruieren sollen. Zum Aufbau einer Biobank wird im Rahmen jeder Substudie biologisches Material gesammelt und analysiert. Zusätzlich wird mittels eines standardisierten Fragebogens der grundsätzliche Gesundheitszustand und die aktuelle Alltagsbelastbarkeit der Patienten erfragt. Die weiteren Aspekte des Fragebogens werden in **Kapitel 2.4** genauer beschrieben. Eine Nachbefragung erfolgte, wie in **Kapitel 2.6** beschrieben, mindestens einmal im Untersuchungszeitraum.

2.2 Substudie INTERCATH

Die Substudie „INTERCATH“ des Universitären Herz- und Gefäßzentrums Hamburg soll unter anderem der Identifikation allgemeiner und spezifischer Prognose- und Risikofaktoren der KHK dienen. Des Weiteren sollen Biomarker in Laborchemie und Genetik, die zu Ausbildung einer phänotypischen Ausprägung der KHK führen, identifiziert werden. Es handelt sich um eine monozentrische, prospektive Beobachtungsstudie, die seit Januar 2015 Patienten konsekutiv einschließt, die sich für eine Koronarangiographie im Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg vorstellen. Grundvoraussetzung für den Studieneinschluss sind neben der schriftlichen Einverständniserklärung der Patienten die in **Tabelle 4** aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien. Für die klinischen Kohortenstudien sowie die Substudie INTERCATH liegt eine Genehmigung der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg vor. (Bearb.-Nr. PV4137 und PV4304)

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Insgesamt konnten vom 14.1.2015 bis zum 15.2.2018 2209 Patienten in die INTERCATH-Studie eingeschlossen werden. Für die vorliegende Analyse wurden 714 Probanden mit einer eGFR von $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ selektiert. Ausgeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose NSTEMI oder STEMI (n=69), herztransplantierte Patienten (n=46) und Patienten ohne erfolgte Troponin-Bestimmung (n=7). Für die Analyse blieben 595 Probanden.

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Alter >18 Jahre• Vollständige Koronarangiographie (Darstellung der linken und rechten Koronararterie) am UHZ• Unterschriftberechtigung in eigenen Belangen
Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Fehlende körperliche und geistige Eignung• Unzureichendes Sprachverständnis (Deutsch oder Englisch)• Bekannte Anämie (Hb $<7,5 \text{ g/dl}$)• Unvollständige Koronarangiographie• Bereits erfolgter Studieneinschluss (INTERCATH)

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der INTERCATH-Studie

2.4 Fragebogen

In einem standardisierten Fragebogen der klinischen Kohortenstudien werden die in **Tabelle 5** genannten Parameter abgefragt.

Vorerkrankungen: <ul style="list-style-type: none">• Kardial: bekannte KHK, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, Herzklappen-, Herzrhythmusstörungen• Zerebrovaskulär: Transitorisch ischämische Attacke (TIA), Schlaganfall• Sonstiges: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Schlafapnoe, Maligne Erkrankungen
Erfolgte kardiovaskuläre Eingriffe: <ul style="list-style-type: none">• Perkutane Koronarintervention (PCI)• Bypass-Operation• Stent-Implantation• Schrittmacher-Implantation
Kardiovaskuläre Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none">• Diabetes mellitus• Arterieller Hypertonus• Raucherstatus• Alkoholkonsum• Hypercholesterinämie
Familienanamnese: <ul style="list-style-type: none">• KHK• Myokardinfarkt
Medizinische Basisparameter: <ul style="list-style-type: none">• Systolischer und diastolischer Blutdruck• Bauch- und Hüftumfang (cm)• Größe (cm)• Gewicht (kg)• BMI
Zusätzliche Informationen: <ul style="list-style-type: none">• Körperliche Aktivität in Stunden/Woche• Ernährungsanamnese• Allgemeine Angaben zu Bildungsstand, Abstammung• Allgemeiner Gesundheitszustand und körperliche Gebrechlichkeit• Raucherstatus

Tabelle 5: Inhalt des Fragebogens. KHK = Koronare Herzerkrankung, TIA = Transitorisch ischämische Attacke, COPD = chronische obstruktive Lungenerkrankung, PCI = perkutane Koronarintervention, BMI = Body Mass Index, Diabetes mellitus definiert als HbA1c >6,5% und/oder Einnahme von Antidiabetika, Arterieller Hypertonus definiert als systolischer Blutdruck >140 mmHg und diastolischer Blutdruck >90 mmHg und/oder Einnahme von Antihypertensiva, Hypercholesterinämie definiert als Gesamtcholesterin >200 mg/dl und/oder Triglyzeride >180 mg/dl und/oder LDL-Cholesterin >150 mg/dl, Einnahme eines Lipidsenkers.

2.5 Laboranalysen

Routinelabor:

Den Probanden wurde venöses oder im Rahmen der Koronarangiographie arterielles Blut entnommen. Im Rahmen dieser Blutentnahme erfolgte die Bestimmung der in **Tabelle 6** gelisteten hausinternen Laborwerte.

Kleines Blutbild (Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Leukozyten)
c-reaktives Protein (CRP), hochsensitives CRP
Kreatinin, Harnstoff
Natrium, Kalium
Glucose, HbA1c
Gesamtcholesterin, Triglyceride, HDL- und LDL-Cholesterin
Creatinkinase (CK), CK-MB (nur bei CK gesamt >173 U/L)
NT-pro-BNP, hsTroponin-T

Tabelle 6: Laborparameter aus der Studienblutentnahme. CRP = c-reaktives Protein, CK = Creatinkinase, CK-MB = muscle-brain type Creatinkinase NT-pro-BNP = n-terminales pro BNP, hsTroponin-T = hochsensitives Troponin T, HbA1c

Die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) erfolgte durch eigene Berechnung anhand der CKD-EPI-Formel mithilfe der im Routine-Labor bestimmten Kreatinin-Werte und Angaben von Alter, Geschlecht und Hautfarbe. (Levey et al. 2009, Inker et al. 2012, Pottel et al. 2017)

Neben den oben genannten Monovetten für das Routinelabor wurden des Weiteren die in **Tabelle 7** aufgelisteten Monovetten mit Blut der Probanden befüllt.

3 x EDTA-Monovetten (7,5 ml)
2 x Serum-Monovetten (7,5 ml)
3 x Citrat-Monovetten (2,7 ml)

Tabelle 7: Beschreibung der Blutentnahme-Testbatterie für die INTERCATH-Studie. EDTA = Ethylendiamintetraacetat

Nach Entnahme der Blutproben wurden diese aufrecht stehend für 30 Minuten bei Raumtemperatur gelagert. Danach erfolgte die Zentrifugation mit 3000 G bei 18°C für 10 Minuten in einer Zentrifuge (Hettich Rona 420R oder Eppendorf Centrifuge 5810R). Nach erfolgreicher Zentrifugation wurden von dem Plasma einer jeden Probe jeweils 300µl abpipettiert und in ein Screw-Tube der Marke LVL überführt.

Die Proben wurden nach einem festen Schema in ein Aufbewahrungsrack einsortiert. Nach ausführlicher Dokumentation wurden die Racks dann bei -80°C für weitere Analysen eingefroren.

Troponin-Messungen:

Die Messung des Troponin-T-Spiegels wurde mithilfe des Elecsys hsTnT-Assays von Roche im krankenhausinternen Routinelabor vorgenommen. Für dieses Assay gilt 14 ng/l als 99. Perzentile einer Referenzpopulation. (*Zhelev et al. 2015*) Die untere Nachweisgrenze liegt bei 5 ng/l und die Quantifizierungsgrenze bei 13 ng/l. (*Roche Diagnostics 2014, Body et al. 2015, Thygesen et al. 2018*)

Zur Bestimmung der Troponin-I-Konzentration aus den eingefrorenen Proben wurde das STAT hsTnI Assay von Abbot verwendet. Die Messungen wurden an den geeigneten Geräten (Abbott ARCHITECT i1000 und i2000) durch speziell geschulte technische Assistenten/innen vorgenommen. Die untere Nachweisgrenze des Assays liegt bei 1,9 ng/l, mit einem 10% Variationskoeffizienten von 5,2 ng/l. In einer Referenzpopulation wurde eine 99. Perzentile von 27 ng/l beschrieben. (*Zeller et al. 2015*)

Eine weitere Troponin-I-Messung wurde mit dem Singulex Clarity cTnI Assay vorgenommen. Die untere Nachweisgrenze dieses Assays liegt bei 0,08 ng/l mit einem 10% Variationskoeffizienten bei einer Konzentration von 0,53 ng/l. Für dieses Assay wird in der vorliegenden Analyse eine 99. Perzentile von 8,67 ng/l vorgegeben. (*Sörensen et al. 2019*)

2.6 Nachbefragung

Im Rahmen einer Zensus-Nachbefragung wurden von allen bereits eingeschlossenen Patienten mittels standardisierter Fragebögen folgende Aspekte erfragt. Alle nach Einschluss erfolgten Interventionen, aktuelles Befinden sowie neu aufgetretene kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt, Schlaganfall und im Falle des Todes genaue Ursache und Datum. Sollten die Patienten nach drei Versuchen der telefonischen Kontaktaufnahme zu verschiedenen Tageszeiten und Wochentagen nicht erreichbar gewesen sein, erfolgte die Versendung eines Fragebogens an die hinterlegte Postanschrift. Sollte hier ebenfalls keine Rückmeldung erfolgt sein, wurde eine standardisierte Anfrage an das Melderegister gestellt.

2.7 Quantifizierung der Koronarmorphologie

Die Beurteilung und Quantifizierung der Koronarmorphologie erfolgte auf Grundlage der digital gespeicherten Koronarangiographie anhand von drei standardisierten Bewertungssystemen: 1. KHK-Klassifikation, 2. SYNTAX Score und 3. Gensini Score.

2.7.1 KHK-Klassifikation

Die klassische Einteilung der Ausprägung einer KHK erfolgt anhand der Anzahl der betroffenen großen epikardialen Koronargefäße. Hierbei werden Stenosen $\geq 50\%$ der Vorderwandarterie (*left anterior descending artery*; LAD) der Arteria circumflexa (*circumflex artery*; CFX), der rechten Koronararterie (*right coronary artery*; RCA) sowie deren relevanten Seitenäste bewertet. Je nach Anzahl der betroffenen großen epikardialen Gefäße kann somit eine koronare 1-, 2- oder 3-Gefäß Erkrankung vorliegen. Diese Einteilung birgt den entscheidenden Nachteil, dass eine diffuse Veränderung der Koronargefäße mit Lumenobstruktion von weniger als 50 % nicht erfasst werden, obwohl diese unter bestimmten Umständen ebenfalls von prognostischer Relevanz sein können. (*Montalescot et al. 2013*) In der aktuellen Studie wurde diese klassische Einteilung daher um die Definition der Koronarsklerose erweitert. Diese beschreibt den angiographischen Nachweis atherosklerotischer Plaques in einer oder mehreren Koronararterien, die jedoch nicht zu einer Lumenreduktion von mehr als 50 % führen.

2.7.2 SYNTAX-Score

Der SYNTAX-Score erfasst neben einer Lumenreduktion der epikardialen Herzkranzgefäße $\geq 50\%$ noch weitere Kriterien wie beispielsweise das Vorliegen diffuser Kalzifikationen, den Nachweis von Bifurkationsstenosen oder auch chronischer Gefäßverschlüsse. Die Berechnung des SYNTAX Scores erfolgte unter Nutzung des online verfügbaren Kalkulators unter <http://www.syntaxscore.com>. (*Sianos et al. 2005*)

Im ersten Schritt der Bewertung wird der koronare Versorgungstyp bestimmt. Hier unterscheidet man zwischen einem koronaren Rechtsversorgungstyp, bei dem der Ramus interventricularis posterior (RIVP) aus der RCA entspringt und dem koronaren Linksversorgungstyp, bei dem der RIVP von der CFX abzweigt. (*Schünke et al. 2012*) Unter Berücksichtigung des koronaren Versorgungstyps sowie des betroffenen Gefäßsegments werden die einzelnen Läsionen anhand eines Verrechnungsfaktors gewichtet. (*Sianos et al. 2005*) Hierbei werden alle Koronarläsionen mit einer Stenose von mehr als 50% in einem Gefäß von mehr als 1.5mm Durchmesser und in einem ausreichend großen Abstand zu weiteren Läsionen (>3 Referenz-Gefäß-Durchmesser) einzeln bewertet. Die Lage einer Läsion im Verhältnis zum Aortenostium und zu einer Bi- oder Trifurkation fließen ebenso wie der Grad der Schlingelung des Gefäßes in die Bewertung mit ein. Die jeweiligen Charakteristika einer Läsion wie Wegstrecke der Stenose, Kalzifizierung und Vorhandensein eines Thrombus werden erfasst. Der Gesamtscore besteht aus einer Addition der einzelnen Werte für jede Läsion. (*Sianos et al. 2005*)

2.7.3 Gensini-Score

Der Gensini-Score wurde von seinem Namensgeber Goffredo Gensini im Jahr 1983 entwickelt mit dem Ziel, den Schweregrad einer KHK unabhängig der Anzahl der betroffenen Gefäße zu objektivieren. (Gensini 1975) Bewertet werden hierbei Läsionen ab einem Stenosegrad $\geq 25\%$. Die Lumenverengung eines Gefäßes in Prozent aufgrund einer konzentrischen Läsion wird ebenso beschrieben wie die Ausprägung einer exzentrischen Plaque. Je nach Ausmaß der Koronarobstruktion werden 1-32 Punkte je Läsion vergeben (**Tabelle 8**) und mit einem definierten Faktor in Abhängigkeit der örtlichen Lokalisation multipliziert (**Abbildung 1**). Die Punktwerte aller Stenosen werden addiert und ergeben das endgültige Score-Ergebnis. (Gensini 1983)

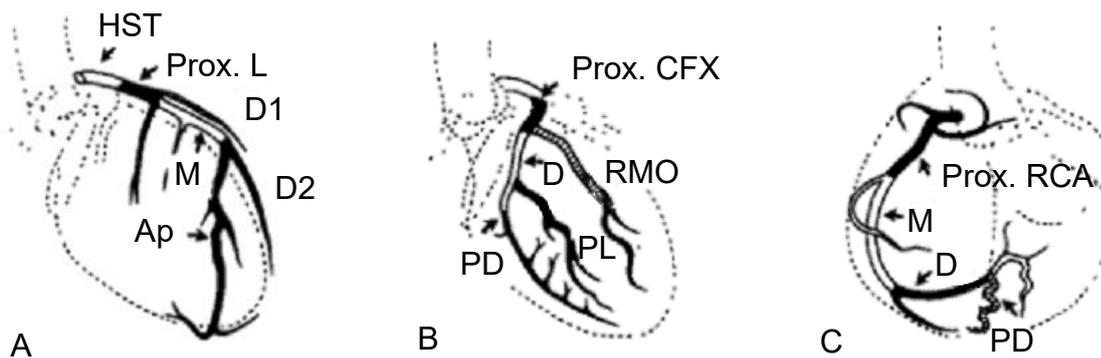


Abbildung 1: Einteilung der Koronararterien-Segmente gemäß der funktionellen Relevanz einer Stenose nach (Gensini 1983) Teil A: LAD/RIVA, Teil B: CFX, Teil C: RCA. Abkürzungen: HST = Hauptstamm, Prox = proximale LAD, d1 = 1. Diagonale, D2 = 2. Diagonale, M = Mittlerer Gefäßabschnitt, Ap = apikale LAD, Prox. CFX = proximale CFX, RMO = Ramus marginalis obtusus, PD = Ramus posterior descendens, PL = Posterolaterales Segment, Prox. RCA = proximale RCA.

LAD (A)	
Gefäßabschnitt	Verrechnungsfaktor
Hauptstamm (HST)	x5
Proximale LAD (Prox. L)	x2,5
Mittlere LAD (M)	x1,5
1. Diagonale (D1)	x1
2. Diagonale (D2)	x0,5
Apikale LAD (Ap)	x1

CFX (B)	
Gefäßabschnitt	Verrechnungsfaktor
Proximale CFX (Prox. CFX)	x2,5
Distale CFX (D)	x1
Ramus marginalis obtusus (RMO)	x1
Ramus posterior descendens (PD)	x1
Posterolaterales Segment (PL)	x0,5

RCA (C)	
Gefäßabschnitt	Verrechnungsfaktor
Proximale RCA (Prox. RCA)	x1
Mittlere RCA (M)	x1
Distale RCA (D)	x1
Ramus posterior descendens (PD)	x1

Tabelle 8: Multiplikator für Gensini-Score einer Stenose nach Lokalisation der Stenose im Gefäß nach (Gensini 1983)

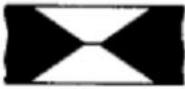
	Konzentrische Läsion	Exzentrischer Plaque	
25			1
50			2
75			4
90			8
>99<			16
100			32
Einschränkung des Gefäßlumens in %		Punktwert gemäß des Schweregrads der Stenose	

Abbildung 2: Bewertung einer Stenose anhand der Einschränkung des Gefäßlumens in % für eine konzentrische Läsion und einen exzentrischen Plaque nach (Gensini 1983)

2.8 Statistische Analysen

Für die Auswertung der Daten wurden die Patienten nach dem Ausmaß der KHK anhand der drei folgenden Beurteilungssysteme eingeteilt. Für die KHK-Klassifikation gab es die Kategorien eines KHK-Ausschlusses, Koronarsklerose, 1-, 2- oder 3-Gefäß-KHK. Die Ergebnisse des SYNTAX-Scores führten zu der folgenden Einteilung: KHK-Ausschluss, ein Score von $0 - \leq 22$ (geringe Ausprägung), $>22 - <33$ (mittlere Ausprägung) und ≥ 33 (schwere KHK). Nach den Ergebnissen des Gensini-Scores wurde das Kollektiv in vier Gruppen eingeteilt: 0 (keine hämodynamisch relevante KHK), $>0 - \leq 24$ (leichte Ausprägung), $>24 - \geq 53$ (mittlere Ausprägung) und >53 (schwere und hämodynamisch relevante KHK). Zusätzlich erfolgte eine Einteilung des Kollektivs anhand des Grades der Nierenfunktionseinschränkung. Dabei wurde eine schwere Niereninsuffizienz als eine eGFR von $<30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ und eine leichte NI als eine eGFR von 30 bis $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ definiert.

Kontinuierliche Variablen wurden als Durchschnitt mit Standardabweichung oder Median mit Interquartilsabstand (IQA) zwischen 25. und 75. Perzentile angegeben. Zur Unterscheidung zwischen zwei Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet, während zur Unterscheidung zwischen mehr als zwei Gruppen der Kruskal-Wallis-Test herangezogen wurde. Um die spezifischen Unterschiede zwischen den Gruppen zu analysieren, wurde der Jockheere-Terpstra-Test angewendet. Binäre Variablen wurden als Prozentsätze angegeben und mit dem χ^2 -Test verglichen. Die Verteilung der Troponin-Werte wurde logarithmiert dargestellt. Für die Korrelation von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Alter, männliches Geschlecht, arterieller Hypertonus, Hyperlipoproteinämie, Rauchen und Diabetes mellitus sowie die eGFR und die drei verschiedenen Troponin-Assays wurden Spearman-Korrelationskoeffizienten berechnet. Für diese Analyse wurden die Troponin-Blutspiegel nicht log-transformiert. Der Median und der Interquartilsabstand für die KHK-Ausprägungs-Gruppen wurden als Kastengrafiken mit darübergelegten Streudiagrammen dargestellt. P-Werte wurden für den Vergleich der KHK-Ausprägung in Bezug auf Troponin bestimmt. Hierfür wurde der Ausschluss einer KHK im Vergleich mit den anderen Gruppen mittels des Mann-Whitney-Tests untersucht. Für die KHK-Klassifikation bedeutet das einen Vergleich von KHK-Ausschluss mit Koronarsklerose, mit 2-G-KHK und mit 3-G-KHK.

Für die Ausprägung der KHK nach Anpassung für Alter, männliches Geschlecht, arterieller Hypertonus, Hyperlipoproteinämie, Rauchen, Diabetes mellitus, BMI, und eGFR wurde eine logistische Regression mit jedem der drei Troponin-Assays als unabhängige Variable berechnet. Zusätzlich wurde Beurteilung der Unterscheidung von 1-3-Gefäß-KHK und dem Ausschluss einer KHK eine Grenzwertoptimierungskurve (auch ROC-Analyse) durchgeführt. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant bewertet. Die Berechnung erfolgte mittels der R statistical software, version 3.5.2 (R Foundation für Statistical Computing)

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik

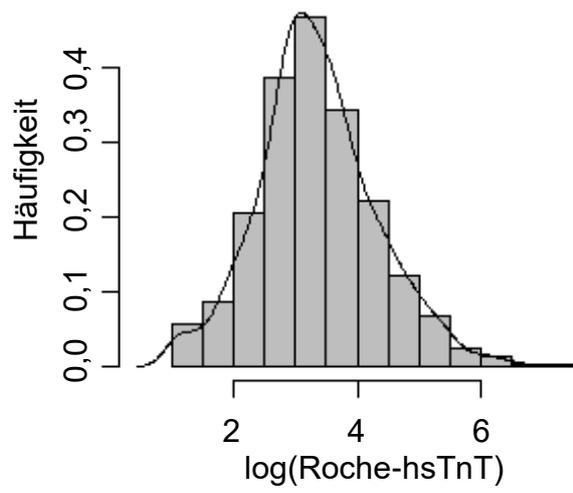
Insgesamt wurden 595 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in die aktuelle Studie eingeschlossen. Es fanden sich 485 (81,5%) Patienten mit einer eGFR von 30 bis <60 ml/min/1,73 m², 110 (18,5%) mit einer eGFR von <30 ml/min/1,73 m² und 46 (7,7%) Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. 395 männliche (66,4%) Patienten sowie 200 (33,6%) weibliche Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 72,9 ± 9,8 Jahren wurden eingeschlossen. Mit einem durchschnittlichen Body Mass Index (BMI) von 26,9 kg/m² (IQA: 24,2 ; 30,6) waren 67,4 % des untersuchten Kollektivs übergewichtig. Zusätzlich lagen bei 583 (98,5%) der Patienten ein arterieller Hypertonus, bei 74,2% eine Hyperlipoproteinämie und bei 155 (26,1%) Patienten ein Diabetes mellitus vor. In dem untersuchten Kollektiv befanden sich außerdem 365 Patienten (62,6%), die rauchen oder geraucht haben. In dem Kollektiv fanden sich 517 Patienten (86,9%) mit angiographisch bestätigter KHK, davon war bei 360 (61,6%) bereits vor Studieneinschluss eine KHK bekannt. Eine PCI war bereits bei 216 (36,4%), eine Bypass-OP bereits bei 96 (16,4%) Patienten erfolgt und 145 (25%) hatten vor Studieneinschluss einen Myokardinfarkt erlitten. Im Gesamtkollektiv waren im Mittel 2,1 ± 1,2 epikardiale Koronargefäße stenosiert. Der SYNTAX-Score lag durchschnittlich bei 8,6 ± 10,2 und der Gensini-Score bei 21,6 ± 30,2. Die folgende **Tabelle 9** listet die Charakteristika der Patienten bei Studieneinschluss auf.

	Alle (N = 595)	Leichte NI (N = 485)	Schwere NI (N = 110)	p-Wert
Basisdaten				
Männlich (%)	395 (66,4)	329 (67,8)	66 (60,0)	0,14
Alter (Jahre ± SD)	72,9 ± 9,8	73,9 ± 8,7	68,6 ± 12,9	<0,05
Nierenfunktion				
eGFR (ml/min/1,73m², IQA)	47,5 (34,9 ; 54,1)	49,7 (42,8 ; 55,1)	16,3 (7,4 ; 24,8)	<0,05
Dialyse-Pflicht (%)	46 (7,7)	0	46 (41,8)	<0,05
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
BMI (kg/m², IQA)	26,9 (24,2 ; 30,5)	27,0 (24,2 ; 30,6)	26,6 (24,2 ; 29,8)	0,44
Übergewicht (%)	395 (67,4)	326 (68,5)	69 (62,7)	0,29
Arterieller Hypertonus (%)	583 (98,5)	475 (98,5)	108 (98,2)	1,00
Diabetes mellitus (%)	155 (26,1)	122 (25,2)	33 (30,0)	0,36
Hyperlipoproteinämie (%)	438 (74,2)	360 (75,0)	78 (70,9)	0,44
Raucher (%)	365 (62,6)	293 (61,9)	72 (65,5)	0,56
Kardiale Anamnese				
Bekannte KHK (%)	360 (61,6)	296 (62,3)	64 (58,7)	0,56
Z. n. PCI (%)	216 (36,4)	180 (37,2)	36 (32,7)	0,44
Z. n. Bypass-OP (%)	96 (16,4)	78 (16,2)	18 (17,0)	0,96
Z. n. Myokardinfarkt (%)	145 (25,0)	122 (25,7)	23 (21,7)	0,46
Koronarmorphologie				
KHK-Nachweis (%)	516 (86,7)	419 (86,4)	97 (88,2)	0,77
KHK-Klassifikation (± SD)	2,1 ± 1,2	2,1 ± 1,2	2,3 ± 1,2	0,24
SYNTAX-Score (± SD)	8,6 ± 10,2	8,4 ± 10,0	9,9 ± 11,2	0,19
Gensini-Score (± SD)	21,6 ± 30,2	20,8 ± 29,5	25,5 ± 33,0	0,18

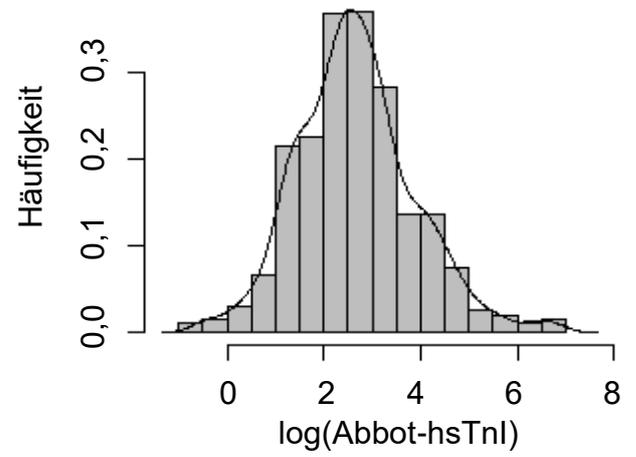
Tabelle 9: Klinische Daten der Einschluss-Erhebung mit Basisdaten, kardiovaskulären Risikofaktoren, kardialer Anamnese, Koronarmorphologie. Kategoriale Variablen als absolute Zahlen mit Prozentangaben, kontinuierliche Variablen als Durchschnitt mit Standardabweichung (SD) oder Median mit Interquartilsabstand (IQA) zwischen 25. und 75. Perzentile angegeben. NI = Niereninsuffizienz; BMI = Body Mass Index; KHK = Koronare Herzerkrankung; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

3.2 Troponinkonzentration bei Studieneinschluss

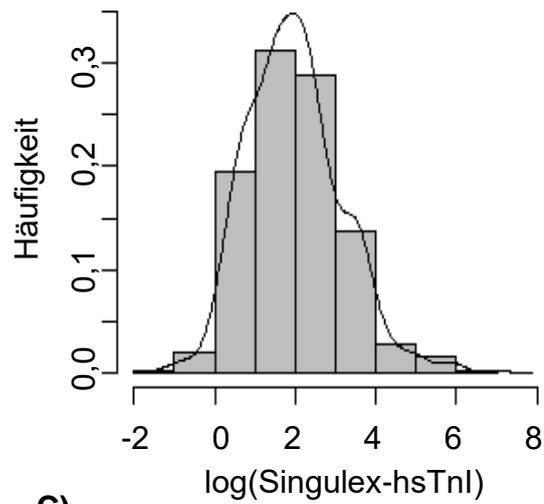
Im Folgenden soll die Verteilung der Troponin-T und Troponin-I Blutwerte der drei verschiedenen Assays beschrieben werden. Auf die Verteilung der Troponin-Werte in Abhängigkeit vom Ausmaß der KHK wird in **Kapitel 3.4** gesondert eingegangen. Es lagen von 595 Patienten Troponin-T-Werte vor (Roche-hsTnT). Der niedrigste TnT-Wert lag bei 2,9 ng/l, der höchste bei 1165 ng/l **(A)**. Die mediane Konzentration des Roche-hsTnT lag bei 27 ng/l (IQA 16 ; 50 ng/l). **Abbildung 3** beschreibt die logarithmische Verteilung der TnT-Werte. Aus den verfügbaren Bioproben wurde in 540 Patienten mit dem Abbott-hsTnI-Assay die Troponin-I-Konzentration gemessen (Abbot-hsTnI; 13,6 ng/l, IQA 6,3 ; 27,5 ng/l). Der niedrigste Abbott-hsTnI-Wert lag bei 0,6 ng/l, der höchste bei 922,8 ng/l **(B)**. Von 512 Patienten wurden zudem Troponin-I-Werte mit dem Singulex-Assay gemessen (Singulex-hsTnI). Hier lag der mediane TnI-Wert bei 6,65 ng/l mit einem IQA von 3,13 ; 14,65 ng/l. Der niedrigste TnI-Wert lag bei 0,32 ng/l, der höchste bei 1093,03 ng/l **(C)**.



A)



B)



C)

Abbildung 3: Logarithmische Verteilung der Roche-hsTnT(A)-, Abbott-hsTnI(B)-, Singulex-hsTnI(C)-Werte. Angabe in ng/l.

Die Troponin-Blutkonzentration war für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (eGFR <30 ml/min/1,73m²) höher als bei leichter Niereninsuffizienz (eGFR 30 - <60 ml/min/1,73m²): Roche-hsTnT: 56,5 ng/l mit IQA 29,0 ; 114,2 vs. 23,0 ng/l mit IQA 14,0 ; 40,0; Abbott-hsTnI: 23,1 ng/l mit IQA 11,5 ; 52,3 vs. 11,8 ng/l mit IQA 5,5 ; 23,8; Singulex-hsTnI 10,3 ng/l mit IQA 5,3 ; 23,1 vs. 6,0 ng/l mit IQA 2,9 ; 12,4, je p<0,05.

Tabelle 10 zeigt eine Aufschlüsselung der Troponin-Werte der untersuchten Assays in Abhängigkeit von der Ausprägung der Niereninsuffizienz.

Assays	Alle Patienten	Leichte NI	Schwere NI	p-Wert
Roche-hsTnT (ng/l)	27,0 (16,0 ; 50,0)	23,0 (14,0 ; 40,0)	56,5 (29,0 ; 114,2)	<0,05
Abbott-hsTnI (ng/l)	13,6 (6,3 ; 27,6)	11,8 (5,5 ; 23,8)	23,1 (11,5 ; 52,3)	<0,05
Singulex-hsTnI (ng/l)	6,6 (3,1 ; 14,7)	6,0 (2,9 ; 12,4)	10,3 (5,3 ; 23,1)	<0,05

Tabelle 10: Mediane Troponin-Werte in ng/l mit Interquartilsabstand in Abhängigkeit vom Grad der Niereninsuffizienz. Leichte NI ist definiert als eGFR von 30 - <60 ml/min/1,73m², schwere NI als eGFR <30 ml/min/1,73m² NI = Niereninsuffizienz, hsTnT = hochsensitives Troponin T, hsTnI = hochsensitives Troponin I

Die folgende Spearman-Korrelation (**Abbildung 4**) untersucht die Korrelation der Troponin-Spiegel mit den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren sowie der eGFR. Es zeigten sich nur geringe Korrelationen zwischen den Troponin-Werten und den kardiovaskulären Risikofaktoren: Roche-hsTnT korrelierte mit dem männlichen Geschlecht (0,13), dem Alter (0,09), dem BMI (-0,08) und Hyperlipoproteinämie (0,08), Diabetes (0,05), Rauchen (0,04) und arteriellem Hypertonus (0,01). Abbott-hsTnI korrelierte mit männlichem Geschlecht (0,12), Alter (0,09), arteriellem Hypertonus (-0,07), Rauchen (0,07), Diabetes (0,06) und BMI (-0,04). Singulex-hsTnI korrelierte mit Alter (0,12), Diabetes (0,09), BMI (-0,08), arteriellem Hypertonus (-0,07), männlichem Geschlecht (0,05) und Rauchen (0,05).

Für alle drei Troponin-Assays zeigte sich eine negative Korrelation mit der eGFR: Roche-hsTnT -0,41; Abbott-hsTnI -0,29; Singulex-hsTnI -0,25.

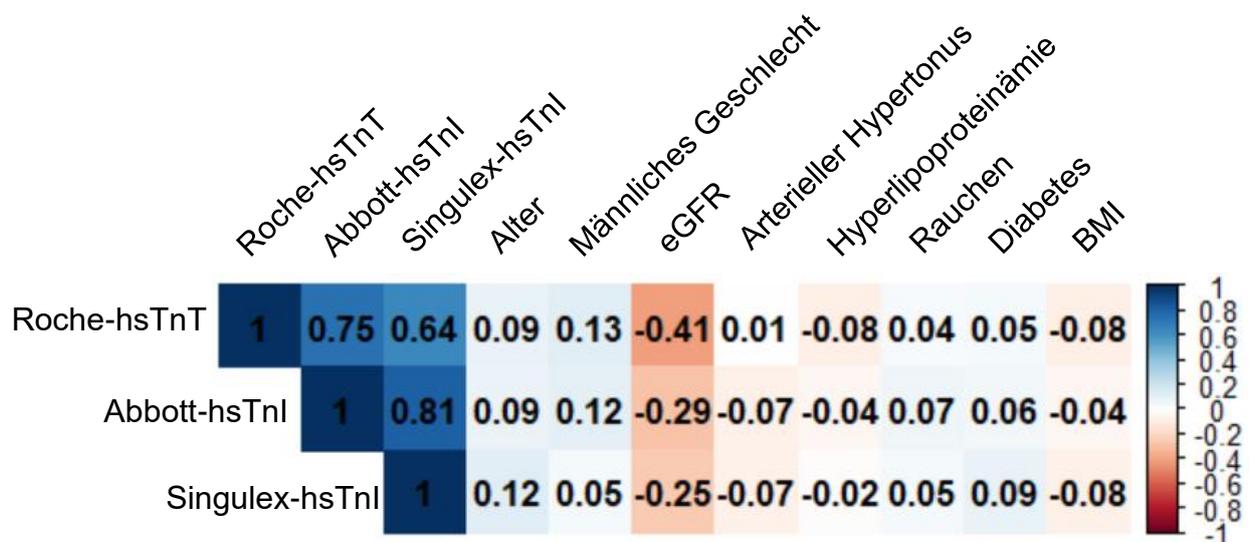


Abbildung 4: Spearman-Korrelation für die Korrelation zwischen klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und den kardialen Troponinen

3.3 Koronarmorphologie

Die Koronarmorphologie und der Schweregrad der Gefäßverkalkung wurde mittels der KHK-Klassifikation, des Gensini- und des SYNTAX-Scores systematisch erfasst und objektiviert. Die Beurteilung der Koronarmorphologie konnte bei allen 595 Patienten mithilfe der KHK-Klassifikation durchgeführt werden. Diese Einteilung konnte bei allen 595 Patienten vorgenommen werden. In dem untersuchten Kollektiv fanden sich 107 Patienten (17,9%) mit einer 1-Gefäß-KHK, 115 (19,3%) mit einer 2-Gefäß-KHK, 251 Patienten (42,2%) mit einer 3-Gefäß-KHK und 43 Patienten (7,2%) mit einer Koronarsklerose. Bei 79 Patienten (13,3%) konnte eine KHK ausgeschlossen werden (**Abbildung 5**).

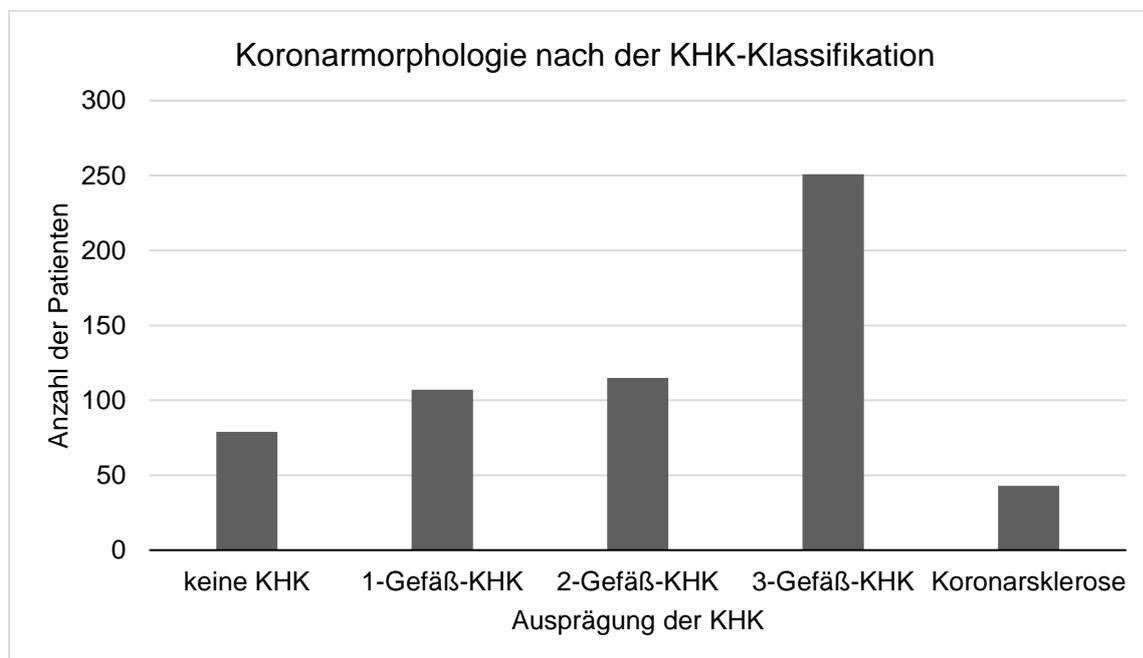


Abbildung 5: Verteilung der Koronarmorphologie beurteilt nach der Anzahl der betroffenen Gefäße. KHK = Koronare Herzerkrankung; Koronarsklerose definiert als atherosklerotischer Plaque in einer oder mehreren Koronararterien mit Lumenreduktion <50%, daher nicht interventionsbedürftig.

Bei Patienten ohne stattgehabte Bypass-Operation wurden zusätzlich SYNTAX- und Gensini-Score bestimmt. Nach Höhe des jeweiligen Scores wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: Keine KHK, ein Score von 0 - ≤22 (geringe Ausprägung), >22 - <33 (mittlere Ausprägung) und ≥ 33 (schwere Ausprägung der KHK). Hier konnte bei 79 Patienten (15,8%) eine KHK ausgeschlossen werden.

Bei 363 Patienten (72,8%) zeigte sich eine geringe Ausprägung der KHK, während 41 (8,2%) eine milde und 16 (3,2%) eine schwere KHK aufwiesen. **Abbildung 6** zeigt die Verteilung der Syntax-Score-Werte im untersuchten Kollektiv.

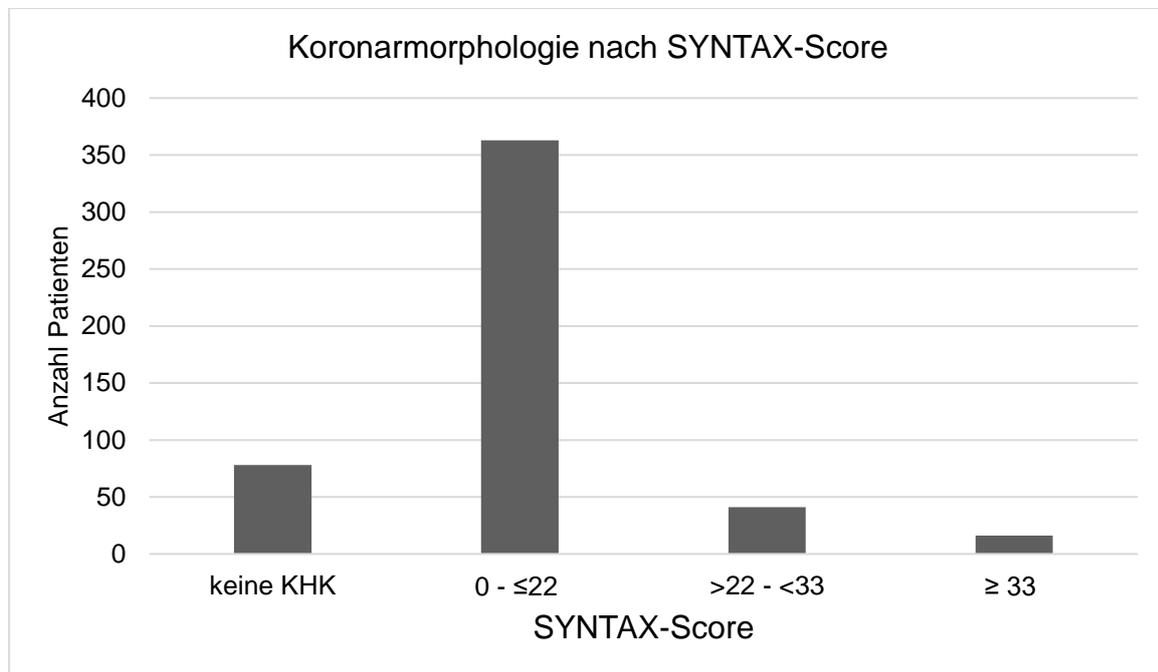


Abbildung 6: Verteilung der Koronarmorphologie beurteilt anhand des SYNTAX-Scores. Bedeutung des SYNTAX-Scores: 0 - ≤22 = geringe Ausprägung der KHK, >22 - <33 = mittlere Ausprägung der KHK, ≥33 = schwere KHK. KHK = Koronare Herzerkrankung

Für den Gensini-Score erfolgte die Einteilung in die folgenden Gruppen: 0 (keine hämodynamisch relevante KHK), >0 - ≤24 (leichte Ausprägung), >24 - ≥53 (mittlere Ausprägung) und >53 (schwere und hämodynamisch relevante KHK). Hier zeigten sich bei 79 (15,7%) Patienten keine hämodynamisch relevanten Gefäßstenosen, bei 276 (54,9%) eine geringe Ausprägung, bei 90 (17,9%) eine mittlere Ausprägung und bei 57 (11,3%) eine schwere KHK. **Abbildung 7** zeigt die Verteilung der Ergebnisse der Beurteilung der Koronarmorphologie nach dem Gensini-Score.

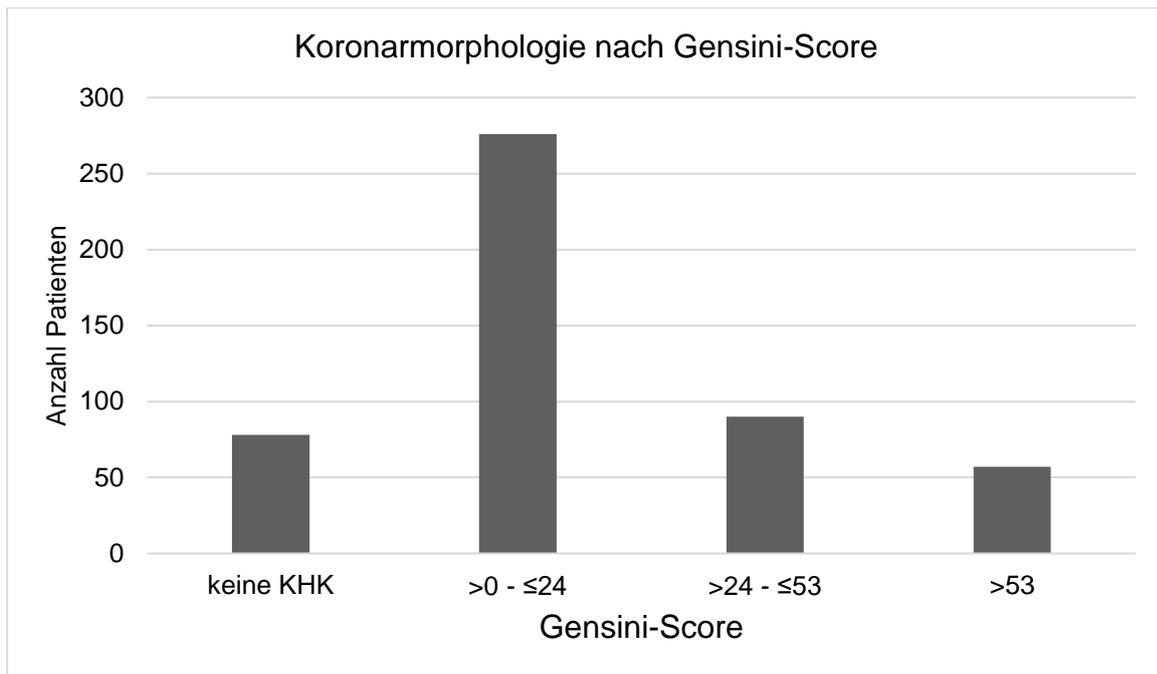


Abbildung 7: Verteilung der Koronarmorphologie beurteilt nach dem Gensini-Score. Gensini-Score-Kategorien: 0 = keine hämodynamisch relevante KHK, >0 - ≤24 = leichte Ausprägung der KHK, >24 - ≤53 = mittlere Ausprägung, >53 = schwere hämodynamisch relevante KHK. KHK = Koronare Herzerkrankung

3.4 Koronarmorphologie und Troponin

Im Folgenden sollen die Troponin-Werte in Abhängigkeit von der KHK-Ausprägung nach den drei Beurteilungssystemen beschrieben werden. **Tabelle 11** zeigt die absoluten Troponin-Werte in Abhängigkeit vom Ausmaß der KHK beurteilt nach der Anzahl der betroffenen Gefäße.

Das Roche-hs-TnT-Assay zeigte folgende mediane Troponin-Werte: Bei Patienten ohne KHK betrug der mediane Troponin T-Wert 21 ng/l (IQA 12,0 ; 43,0), während bei 1-Gefäß-KHK ein Median von 23,0 ng/l (15,3 ; 47,3), bei 2-Gefäß-KHK 29,0 ng/l (17,2 ; 46,8) und bei 3-Gefäß-KHK 28,0 ng/l (17,0 ; 61,0) mit einem p-Wert <0,05 gemessen wurden. Mit dem Abbott-hs-TnI-Assay konnten folgende Troponin-I-Werte gemessen werden: Bei Ausschluss einer KHK fanden sich mediane Werte von 9,4 ng/l (3,5 ; 20,7), bei 1-Gefäß-KHK 12,9 ng/l (4,8 ; 26,9), bei 2-Gefäß-KHK 13,9 ng/l (6,6 ; 26,8), bei 3-Gefäß-KHK 15,2 ng/l (8,4 ; 29,3) mit einem p-Wert <0,05. Das Singulex-hsTnI-Assay zeigte folgende mediane hsTroponin-I-Werte: Bei Ausschluss einer KHK 4,9 ng/l (1,8 ; 11,9), bei 1-Gefäß-KHK 5,4 ng/l (2,4 ; 13,3), bei 2-Gefäß-Beteiligung 7,6 ng/l (4,0 ; 12,4), bei 3-Gefäß-KHK 7,8 ng/l (3,9 ; 15,8).

Assays	keine KHK	1-Gefäß-KHK	2-Gefäß-KHK	3-Gefäß-KHK	p-Wert
Roche-hsTnT (ng/l)	21,0 (12,0 ; 43,0)	23,0 (15,0 ; 42,5)	29,0 (17,2 ; 46,8)	28,0 (17,0 ; 61,0)	<0,05
Abbott-hsTnI (ng/l)	9,4 (3,5 ; 20,7)	12,9 (4,8 ; 26,9)	13,9 (6,6 ; 26,8)	15,2 (8,4 ; 29,3)	<0,05
Singulex-hsTnI (ng/l)	4,9 (1,8 ; 11,9)	5,4 (2,4 ; 13,3)	7,6 (4,0 ; 12,4)	7,8 (3,9 ; 15,8)	<0,05

Tabelle 11: Mediane Troponin-Werte mit Interquartilsabstand der drei Assays für die verschiedenen Ausprägungen der KHK nach Anzahl der betroffenen Gefäße in ng/l. KHK = Koronare Herzerkrankung, hsTnT = hochsensitives Troponin T, hsTnI = hochsensitives Troponin I

SYNTAX-Score: Tabelle 12 listet die Troponin-Werte für alle drei Assays in Abhängigkeit von Ausmaß der KHK nach dem SYNTAX-Score auf. Das Roche-hs-TnT-Assay zeigte folgende mediane Troponin-Werte: Bei Patienten ohne KHK betrug der mediane Troponin T-Wert 21 ng/l (IQA 12,0 ; 43,0), während bei der niedrigen Score-Kategorie (>0 - ≤22) ein Median von 26,0 ng/l (15,2 ; 46,8), bei der mittleren Score-Kategorie (>22 - <33) 37,0 ng/l (19,7 ; 92,0) und bei der hohen Score-Kategorie (≥33) 33,5 ng/l (20,2 ; 93,3) mit einem p-Wert <0,05 gemessen wurden. Mit dem Abbott-hs-TnI-Assay konnten folgende Troponin-I-Werte gemessen werden: Bei Ausschluss einer KHK fanden sich mediane Werte von 9,4 ng/l (3,5 ; 20,7), bei der niedrigen Score-Kategorie 12,3 ng/l (5,7 ; 27,2), bei der mittleren Score-Kategorie 21,1 ng/l (11,2 ; 38,6), bei der hohen Score-Kategorie 18,3 ng/l (9,5 ; 36,7) mit einem p-Wert <0,05.

Das Singulex-hsTnI-Assay zeigte folgende mediane Troponin-I-Werte: Bei Ausschluss einer KHK 4,9 ng/l (1,8 ; 11,9), in der niedrigen Score-Kategorie 5,8 ng/l (2,6 ; 12,2), in der mittleren Score-Kategorie 10,5 ng/l (6,1 ; 23,7), in der hohen Score-Kategorie 12,4 ng/l (6,6 ; 16,4) mit einem p-Wert <0,05.

Assays	keine KHK	>0 - ≤22	>22 - <33	≥33	p-Wert
Roche-hsTnT (ng/l)	21,0 (12,0 ; 43,0)	26,0 (15,2 ; 46,8)	37,0 (19,7 ; 92,0)	33,5 (20,2 ; 93,3)	<0,05
Abbott-hsTnI (ng/l)	9,4 (3,5 ; 20,7)	12,3 (5,7 ; 27,2)	21,1 (11,2 ; 38,6)	18,3 (9,5 ; 36,7)	<0,05
Singulex-hsTnI (ng/l)	4,9 (1,8 ; 11,9)	5,8 (2,6 ; 12,2)	10,5 (6,1 ; 23,7)	12,4 (6,6 ; 16,4)	<0,05

Tabelle 12: Mediane Troponin-Werte mit Interquartilsabstand für die vier Kategorien der KHK-Ausprägung nach dem SYNTAX-Score. Bedeutung des SYNTAX-Scores: 0 - ≤22 = geringe Ausprägung der KHK, >22 - <33 = mittlere Ausprägung der KHK, ≥ 33 = schwere KHK. Angabe in ng/l mit Angabe der 25. und 75. Perzentile. KHK = Koronare Herzerkrankung, hsTnT = hochsensitives Troponin T, hsTnI = hochsensitives Troponin I.

Gensini-Score: Tabelle 13 fasst die Troponin-Werte für alle drei Assays in Abhängigkeit von Ausmaß der KHK nach dem Gensini-Score zusammen. Das Roche-hs-TnT-Assay zeigte folgende mediane Troponin-Werte: Bei Patienten ohne KHK betrug der mediane Troponin T-Wert 21 ng/l (12,0 ; 43,0), während bei der niedrigen Score-Kategorie (>0 - ≤24) ein Median von 26,0 ng/l (15,0 ; 46,3), bei der mittleren Score-Kategorie (>24 - ≤53) 28,0 ng/l (16,0 ; 79,2) und bei der hohen Score-Kategorie (>53) 31,0 ng/l (19,0 ; 80,0) mit einem p-Wert <0,05 gemessen wurden. Mit dem Abbott-hs-TnI-Assay konnten folgende Troponin-I-Werte gemessen werden: Bei Ausschluss einer KHK fanden sich mediane Werte von 9,4 ng/l (3,5 ; 20,7), bei der niedrigen Score-Kategorie 12,2 ng/l (5,4 ; 29,4), bei der mittleren Score-Kategorie 15,0 ng/l (7,9 ; 27,4), bei der hohen Score-Kategorie 16,2 ng/l (9,6 ; 30,0) mit einem p-Wert <0,05. Das Singulex-hsTnI-Assay zeigte folgende mediane Troponin-I-Werte: Bei Ausschluss einer KHK 4,9 ng/l (1,8 ; 11,9), in der niedrigen Score-Kategorie 5,5 ng/l (2,6 ; 13,5), in der mittleren Score-Kategorie 7,9 ng/l (3,6 ; 16,2), in der hohen Score-Kategorie 9,0 ng/l (5,7 ; 14,7) mit einem p-Wert <0,05.

Assays	keine KHK	>0 - ≤24	>24 - ≤53	>53	p-Wert
Roche-hsTnT (ng/l)	21,0 (12,0 ; 43,0)	26,0 (15,0 ; 46,3)	28,0 (16,0 ; 79,2)	31,0 (19,0 ; 80,0)	<0,05
Abbott-hsTnI (ng/l)	9,4 (3,5 ; 20,7)	12,2 (5,4 ; 29,4)	15,0 (7,9 ; 27,4)	16,2 (9,6 ; 30,0)	<0,05
Singulex-hsTnI (ng/l)	4,9 (1,8 ; 11,9)	5,5 (2,6 ; 13,5)	7,9 (3,6 ; 16,2)	9,0 (5,7 ; 14,7)	<0,05

Tabelle 13: Mediane Troponin-Werte mit Interquartilsabstand für die vier Kategorien der KHK-Ausprägung nach dem Gensini-Score. Gensini-Score-Kategorien: 0 = keine hämodynamisch relevante KHK, >0 - ≤24 = leichte Ausprägung der KHK, >24 - ≤53 = mittlere Ausprägung, >53 = schwere hämodynamisch relevante KHK. Angabe in ng/l mit Angabe der 25. und 75. Perzentile. KHK = Koronare Herzerkrankung, hsTnT = hochsensitives Troponin T, hsTnI = hochsensitives Troponin I.

Im Folgenden soll die Assoziation zwischen der Troponinkonzentration im Blut mit dem Ausmaß der KHK untersucht werden. Statistisch signifikante Unterschiede der Troponin-Blutkonzentration im Vergleich zu Patienten ohne KHK fanden sich für Roche-hsTnT bei Patienten mit koronarer 2- bzw. 3-Gefäßerkrankung, einem SYNTAX Score der mittleren sowie hohen Kategorie und einem Gensini Score >53 (jeweils $p < 0.05$) (**Abbildung 8**).

Für Abbott-hsTnI konnten ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede der Troponin-Blutkonzentrationen im Vergleich zu Patienten ohne KHK bei jenen Patienten mit Koronarsklerose, 2- bzw. 3-Gefäß-KHK, einem SYNTAX-Score der niedrigen, mittleren und hohen Kategorie sowie einem Gensini-Score der niedrigen, mittleren und hohen Kategorie gefunden werden.

Auch für Singulex-hsTnI fanden sich statistisch signifikante Unterschiede der Troponin-Blutkonzentrationen im Vergleich von Patienten ohne KHK mit Patienten mit 2- bzw. 3-Gefäß-KHK, bei einem SYNTAX-Score der mittleren und hohen Kategorie und bei einem Gensini-Score der mittleren und hohen Kategorie.

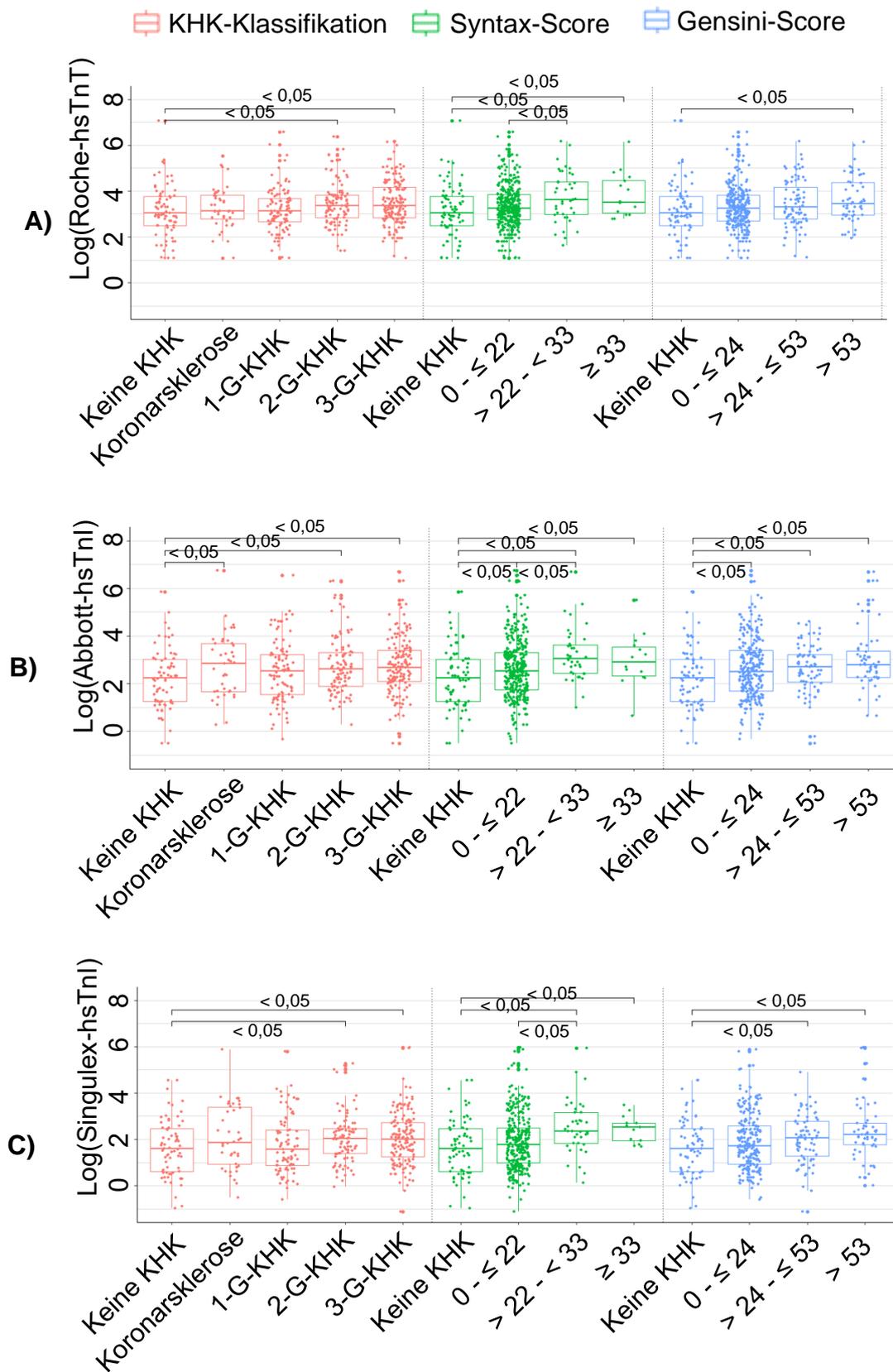


Abbildung 8: Logarithmierte Troponin-Spiegel in Korrelation mit KHK-Ausprägung. Roche-hsTnT (A), Abbott-hsTnI (B), Singulex-hsTnI (C), KHK-Klassifikation (rot), SYNTAX- (grün) und Gensini-Score (blau). Der p-Wert ist für die Unterscheidung zwischen zwei geklammerten Kategorien abgebildet. Nur p-Werte < 0,05 sind abgebildet.

Assoziation von Troponin mit dem Schweregrad der KHK

Adjustiert für das Vorliegen klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, arterieller Hypertonus, Hyperlipoproteinämie, Rauchen, Diabetes mellitus und BMI) sowie der eGFR zeigte sich in multivariablen Analysen eine statistisch signifikante Assoziation der Troponin-Blutkonzentration mit der Schwere der KHK basierend auf allen drei der durchgeführten Bewertungssysteme.

Es zeigte sich mit einer Odds ratio (OR) von 1,27 [95% Konfidenzintervall (KI) 1,07 ; 1,51] eine Assoziation von Roche-hsTnT mit der KHK-Klassifikation. Diese Assoziation bestätigte sich auch für Roche-hsTnT mit den SYNTAX-Score (OR 1,40 [KI 1,11 ; 1,78] und mit dem Gensini-Score: OR 1,24 [KI 1,01 ; 1,51]. Nach multivariabler Adjustierung ergaben sich folgende weitere Assoziationen von Abbott-hsTnI mit den Score-Systemen: OR 1,21 [KI 1,02 ; 1,44] (KHK-Klassifikation), OR 1,42 [KI 1,12 ; 1,78] (SYNTAX-Score), OR 1,25 [KI 1,02 ; 1,52] (Gensini-Score). Auch das Singulex-hsTnI-Assay zeigte solche Assoziationen: OR 1,24 [KI 1,04 ; 1,47] (KHK-Klassifikation), OR 1,38 [KI 1,09 ; 1,74] (SYNTAX-Score), OR 1,25 [KI 1,02 ; 1,53] (Gensini-Score). **Tabelle 14** fasst diese logistische Regression zusammen.

Troponin-Assays	OR per SD (95% KI)	p-Wert
KHK-Einteilung nach Anzahl der betroffenen Gefäße		
Roche-hsTnT	1,27 (1,07 ; 1,51)	<0,05
Abbott-hsTnI	1,21 (1,02 ; 1,44)	<0,05
Singulex-hsTnI	1,24 (1,04 ; 1,47)	<0,05
SYNTAX-Score		
Roche-hsTnT	1,40 (1,11 ; 1,78)	<0,05
Abbott-hsTnI	1,42 (1,12 ; 1,78)	<0,05
Singulex-hsTnI	1,38 (1,09 ; 1,74)	<0,05
Gensini-Score		
Roche-hsTnT	1,24 (1,01 ; 1,51)	<0,05
Abbott-hsTnI	1,25 (1,02 ; 1,52)	<0,05
Singulex-hsTnI	1,25 (1,02 ; 1,53)	<0,05

Tabelle 14: Logistische Regression für drei Troponin-Assays zur Unterscheidung der KHK-Ausprägung mittels der drei KHK-Bewertungssysteme. OR = Odds Ratio, SD = standard deviation, hsTnT = hochsensitives Troponin T, hsTnI = hochsensitives Troponin I, KHK = Koronare Herzerkrankung.

Diagnostische Genauigkeit

Die Möglichkeit zur Diskriminierung von Patienten mit und ohne vorliegender KHK anhand der Troponin Blutkonzentration zu Studienbeginn wurde anhand von ROC Kurven analysiert (**Abbildung 9**). In dem untersuchten Kollektiv ergab sich für alle untersuchten Assays eine geringe Möglichkeit zur Diskriminierung. Die AUC lag für Roche-hs-TnT bei 0,585, für Abbott-hs-TnI bei 0,616 und für Singulex-hs-TnI bei 0,587.

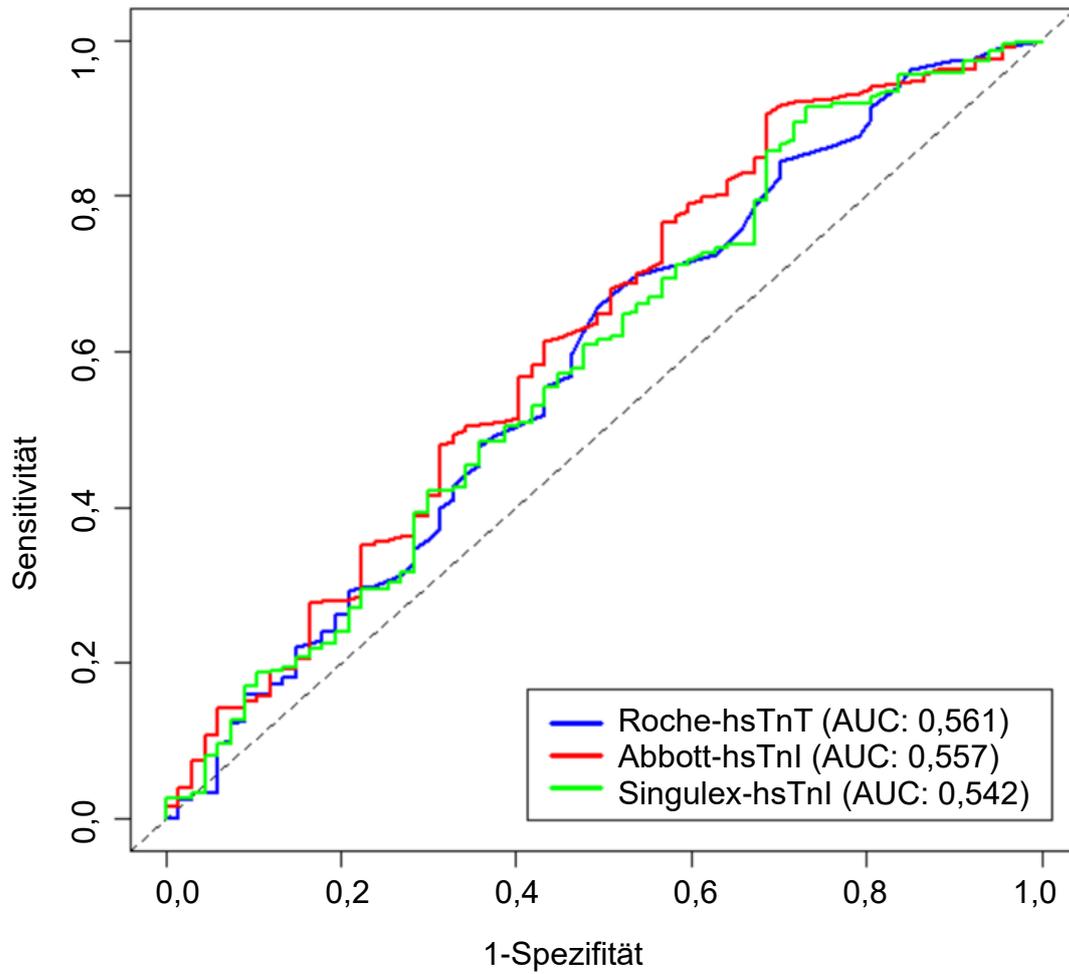


Abbildung 9: Receiver-Operating-Characteristics-Analyse für drei Troponin-Assays zur Unterscheidung zwischen einer 1-3-Gefäß-KHK und dem Ausschluss einer KHK. AUC=Area under the curve.

4 Diskussion

4.1 Hauptergebnisse

Die vorliegenden Analysen wurden bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion durchgeführt, die aufgrund klinischer Indikation eine Herzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie und ggf. Koronarintervention erhalten haben. Die Troponin-Spiegel im Blut waren bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz höher als bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz. Des Weiteren zeigte sich ein Anstieg der Blutkonzentration der gemessenen hsTnT- und hsTnI-Werte einhergehend mit der Schwere der KHK. Für alle drei untersuchten hoch-sensitiven Troponin-Assays wurden die niedrigsten Blutkonzentrationen bei Patienten ohne Nachweis einer KHK gefunden, wohingegen die Patienten mit der am schwersten ausgeprägten KHK auch die höchsten Troponin-Konzentrationen im Blut aufwiesen. Auch nach Adjustierung für die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Alter, männliches Geschlecht, arteriellen Hypertonus, Hyperlipoproteinämie, Rauchen, Diabetes mellitus und BMI sowie der eGFR bestätigte sich eine unabhängige Assoziation der gemessenen Troponin-Spiegel mit dem Schweregrad der KHK. Anhand der analysierten Blutkonzentrationen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses konnte für keines der untersuchten Assays eine klinisch relevante Diskriminierung für das Vorliegen bzw. den Ausschluss einer stenosierenden KHK nachgewiesen werden.

4.2 Troponin-Konzentration und Niereninsuffizienz

In der Literatur wird als häufigste Ursache für eine erhöhte Troponin-Konzentration neben einem akuten Myokardschaden die chronische Niereninsuffizienz genannt. (*Li et al. 1996, Wayand et al. 2000, deFilippi et al. 2012, Chen et al. 2013, Matsushita et al. 2014, Body et al. 2015, Matsushita et al. 2016, Ballocca et al. 2017, deFilippi u. Herzog 2017, Gunsolus et al. 2018, Sandesara et al. 2018, Thygesen et al. 2018, Szczykowska et al. 2019*) Auch in der vorliegenden Arbeit konnte bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und in Abwesenheit eines akuten Koronarsyndroms erhöhte Blutkonzentrationen von hsTnT und hsTnI nachgewiesen werden. Während die mediane Konzentration des Abbott-hsTnI unterhalb der Assay-spezifischen 99. Perzentile lag, konnte für die Mehrzahl der Patienten Roche-hsTnT- und Singulex-hsTnI-Konzentrationen oberhalb der Assay-spezifischen 99. Perzentile nachgewiesen werden. (*Body et al. 2015, Zeller et al. 2015, Sörensen et al. 2019*)

Neben der vermuteten Assoziation von hsTnT und hsTnI mit dem Vorhandensein bzw. der Ausprägung der KHK kommen noch weitere Ursachen für die nachgewiesene Erhöhung der Troponin-Blutlevel in Betracht. Zum einen erfolgt die Definition der Troponin-Normwerte bzw. der entsprechenden 99. Perzentilen in der Regel in einer zunehmend gesunden Referenzpopulation. (*Apple et al. 2012a, Zeller et al. 2015*) Daraus ergibt sich, dass in solchen mutmaßlich gesunden Kollektiven in der Regel wenige Probanden mit schwerer Niereninsuffizienz oder nur Nierengesunde eingeschlossen wurden. (*Apple et al. 2012b, Zeller et al. 2015*) Der Vergleich unterschiedlicher Troponin-Assays wird zusätzlich erschwert, da die erhobenen Referenzwerte größtenteils aus unterschiedlichen Referenzpopulationen bestimmt wurden. (*Apple et al. 2012b, Body et al. 2015, Zeller et al. 2015, Sörensen et al. 2019*) Neben einer gesteigerten Troponin-Freisetzung durch Apoptose oder den erhöhten physiologischen Zellumsatz sowie strukturelle und funktionelle Einschränkungen der Herzfunktion bzw. Herzrhythmusstörungen wie bspw. Vorhofflimmern kann des Weiteren eine schlechtere renale Eliminierung von Troponin aus dem Blut bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vermutet werden. (*Li et al. 1996, Wayand et al. 2000, Kociol et al. 2010, Korosoglou et al. 2011, White 2011, Omland et al. 2013, Jenab et al. 2014, Apple et al. 2017, Eggers u. Lindahl 2017, Magnoni et al. 2018, Welsh et al. 2019*)

In der vorliegenden Arbeit zeigten auch Patienten ohne KHK oberhalb der Assay-spezifischen 99. Perzentile erhöhte hsTnT-Blutlevel sowohl bei leichter als auch bei schwerer Niereninsuffizienz. Im Vergleich mit anderen Studien mit Patienten mit normaler Nierenfunktion waren bei Patienten ohne KHK und solche mit gering ausgeprägter Niereninsuffizienz mediane hsTnI-Spiegel ebenfalls erhöht, allerdings unterhalb der Assay-spezifischen 99. Perzentile. (*Zeller et al. 2015, Sørensen et al. 2019*) Daraus folgt, dass hsTnI-Blutspiegel weniger von leichter Niereninsuffizienz beeinflusst werden und erst bei schwerer Niereninsuffizienz oder im Endstadium der Erkrankung ansteigen. (*McKie et al. 2013, Tarapan et al. 2019*) Als Ursache gilt die geringere molekulare Größe (24 kDa) von Troponin I, das trotz reduzierter Nierenfunktion besser als das größere Troponin T (37 kDa) renal eliminiert werden kann. (*Røysland et al. 2012, Omland et al. 2013, Cardinaels et al. 2016, deFilippi u. Herzog 2017, Webster et al. 2017*) Insbesondere für hsTnT wäre eine weitere mögliche Begründung für die höheren Blutkonzentrationen eine Freisetzung aus dem Skelettmuskel oder aufgrund neuromuskulärer Erkrankungen. (*Jaffe et al. 2011, Rittoo et al. 2014, Schmid et al. 2018, Welsh et al. 2019*) Ob in dem untersuchten Kollektiv okkulte neuromuskuläre Erkrankungen vorlagen, kann nicht ausgeschlossen werden, ebenso findet eine etwaige zirkadiane Freisetzung von hsTnT keine Berücksichtigung. (*Fournier et al. 2017*)

4.3 Troponin-Konzentration und Schweregrad der KHK

Nicht nur mit Reduktion der eGFR, sondern auch mit zunehmender Schwere der KHK konnte ein Anstieg der Troponin-Spiegel nachgewiesen werden. Diese Assoziation blieb auch nach multivariabler Adjustierung für die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren bestehen. Auch nach zusätzlicher Adjustierung für die eGFR zeigte sich weiterhin eine stabile Assoziation von hsTnT und hsTnI mit der Schwere der KHK bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Zuvor hatten zahlreiche Studien ebenfalls die Assoziation von Troponin mit dem Schweregrad einer KHK nachweisen können, allerdings wurden von diesen Analysen Probanden mit eingeschränkter Nierenfunktion entweder ausgeschlossen oder waren im Verhältnis zur Normalpopulation deutlich unterrepräsentiert. (*Apple et al. 2012b, Zeller et al. 2015, Reckord et al. 2017, Adamson et al. 2018*) In ausgewählten Kollektiven fanden niereninsuffiziente Probanden zwar Berücksichtigung, allerdings war die Niereninsuffizienz dort weniger ausgeprägt als in der vorliegenden Analyse oder beziehen sich auf eine weitaus ungenauere Einteilung der KHK. (*Omland et al. 2013, Magnoni et al. 2016, Yamazaki et al. 2016*) Bei Patienten mit Niereninsuffizienz konnten DeFilippi et al ebenfalls eine Korrelation von hsTnT und hsTnI mit dem koronaren Calcium-Score nachweisen, allerdings bestand diese Korrelation nach Adjustierung für die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und die Nierenfunktion nicht mehr. (*deFilippi et al. 2012*) Als mögliche Ursachen können die Differenz der Untersuchungsmodalität der KHK (Koronarangiographie vs. Computertomographie), die unzureichende Qualität des Calcium-Scores als Parameter für die KHK-Ausprägung bei niereninsuffizienten Patienten, die Selektion der Patienten mit einer geringeren Ausprägung der Niereninsuffizienz (eGFR <60 - >15 ml/min) und die geringe Größe der Kohorte mit 148 Patienten angenommen werden.

Trotz der unabhängigen Assoziation von hsTnT und hsTnI im Blut und der Ausprägung der KHK konnte in der vorliegenden Arbeit keine klinisch relevante Diskriminierung zwischen dem Vorliegen und dem Ausschluss einer stenosierenden KHK nachgewiesen werden. Ein wahrscheinlicher Grund ist die hohe KHK-Prävalenz im untersuchten Klientel.

Die Vorselektion des Kollektives mittels Indikationsstellung für eine Koronarangiographie geht mit einer erhöhten Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK einher. Zudem ergibt sich aufgrund der gemeinsamen Risikofaktoren der chronischen Niereninsuffizienz und der KHK eine Koinzidenz der beiden Krankheitsbilder in dem untersuchten Kollektiv. Daher ist im Vergleich zu anderen Studien die Prävalenz der KHK in dem untersuchten Kollektiv mit 87% sehr hoch. (*McCullough et al. 2008, Martínez-Castelao et al. 2011*) Es sind entsprechend weitere Studien notwendig, die in einem breiteren Kollektiv mit geringerer Prättestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen der KHK den diagnostischen Nutzen des Troponins für die Diagnose einer stenosierenden KHK untersuchen.

4.4 Stärken und Limitationen der Arbeit

Die Studie wurde monozentrisch durchgeführt und ist daher nicht global übertragbar. Allerdings liegt mit der INTERCATH-Studie ein standardisierter und aktueller Datensatz mit detaillierter Charakterisierung des Patientenkollektivs sowie der Koronarmorphologie mittels drei verschiedener Systeme (Anzahl der Gefäße, SYNTAX- und Gensini-Score) vor. Des Weiteren erfolgte die Bestimmung der Troponin-Spiegel nur einmalig zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, so dass mögliche dynamische Troponin-Freisetzungen in der aktuellen Untersuchung nicht berücksichtigt wurden. Allerdings wurden Patienten mit akutem Myokardinfarkt von den Analysen ausgeschlossen, so dass in der absoluten Mehrzahl der Patienten nicht von einer weiteren Troponinkinetik auszugehen ist. Aufgrund der limitierten Kohortengröße wurden in der aktuellen Arbeit auf Geschlechts-spezifische Analysen verzichtet. Es ist allerdings bekannt, dass Troponin Blutwerte bei Männern in der Regel höher liegen als bei Frauen. (*Radico et al. 2014, Gijssberts et al. 2015, Zeller et al. 2015, Eggers u. Lindahl 2017b*) Zukünftige Analysen sind daher notwendig, um Geschlechts-spezifische Unterschiede für die Assoziation von Troponin mit der Schwere der KHK bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu untersuchen.

4.5 Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass hoch-sensitiv gemessene Troponin-Blutkonzentrationen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit der Schwere der KHK assoziiert sind. Die erhobenen Daten legen nahe, im klinischen Alltag bei stabilen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Erhöhung der Troponin Blutkonzentration nicht per se als Folge der reduzierten Nierenfunktion zu interpretieren. Vielmehr sollte unter zusätzlicher Berücksichtigung der individuellen Risikokonstellation durch bildgebende nicht-invasive oder invasive Untersuchungsmethoden eine koronare Minderperfusion evaluiert werden. (*Knuuti et al. 2019*) Zudem muss untersucht werden, wie eine verstärkte Sekundärprävention zur Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen in der besonders vulnerablen Gruppe der Patienten mit KHK und eingeschränkter Nierenfunktion erfolgen kann und ob kardiale Troponine für die zusätzliche Risikostratifizierung und Therapiesteuerung genutzt werden können.

5 Zusammenfassung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können im klinischen Alltag häufig erhöhte kardiale Troponin-Spiegel nachgewiesen werden. Der Einsatz dieser Biomarker ist fester Bestandteil in der Diagnostik des akuten Koronarsyndroms. Ob bei stabilen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion darüber hinaus eine Assoziation von Troponin-Blutkonzentrationen mit dem Schweregrad einer KHK besteht, ist unzureichend untersucht. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, in einem Kollektiv von 595 Patienten mit einer reduzierten Nierenfunktion, definiert als $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, die Assoziation von drei unterschiedlich gemessenen Troponin-Konzentrationen mit der Ausprägung der KHK zu analysieren. Die Bestimmung der Troponin Blutkonzentration erfolgte mittels drei aktueller Assays (Roche Diagnostics Elecsys, Abbott ARCHITECT STAT und Singulex Clarity). Die Koronarmorphologie wurde durch die Anzahl der betroffenen Gefäße, den SYNTAX- und den Gensini-Score quantifiziert. Es konnte gezeigt werden, dass die Konzentration der gemessenen Troponin-Blutkonzentrationen mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung anstieg. Zudem wiesen die Patienten mit der am schwersten ausgeprägten KHK auch die höchsten Troponin-Level auf. Nach Adjustierung für klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren und die Nierenfunktion selbst bestätigte sich in der vorliegenden Arbeit jedoch eine fortbestehende unabhängige Assoziation der analysierten hsTnT- und hsTnI- Blutwerte mit dem Schweregrad der KHK. Inwieweit diese Erkenntnisse zukünftig Einfluss auf die weitere klinische Entscheidungsfindung und individuelle Risikoprädiktion von Patienten mit vorliegender Niereninsuffizienz nehmen können, muss im Rahmen weiterer Studien untersucht werden.

Weitere Anmerkung: Ein Teil dieser Arbeit beruht auf Daten, die zugleich unter Mitarbeit von Elisabeth Isabel van Erckelens unter dem folgenden Titel publiziert wurden: Association of high-sensitivity troponin T and I with the severity of stable coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Atherosclerosis*, Volume 313, 81 – 87 (*Brunner et al. 2020*)

6 Summary

Elevated cardiac troponin levels can often be detected in patients with impaired renal function. The use of these biomarkers is an essential element in the diagnosis of acute coronary syndrome. Whether troponin blood levels are associated with the severity of CAD in stable patients with impaired renal function has not yet been sufficiently investigated. Therefore, the aim of the present study was to analyse the association of three differently measured troponin concentrations with the severity of CAD in a group of 595 patients with reduced renal function, defined as eGFR <60 ml/min/1,73 m². Troponin concentrations were measured using three different assays (Roche Diagnostics Elecsys, Abbott ARCHITECT STAT and Singulex Clarity). Coronary morphology was assessed by the number of affected major coronary vessels, SYNTAX and the Gensini scores. Troponin blood levels rose with increasing renal function impairment. In addition, patients with the most severe CAD also presented the highest troponin levels. However, after adjustment for classical cardiovascular risk factors and kidney function, the present study confirmed an independent association of the hsTnT and hsTnI blood levels with CAD severity. The extent to which these findings can influence further clinical decision-making and individual risk prediction for patients with chronic kidney disease must be investigated in further studies.

Additional note: Some parts of this thesis are based on data published with the collaboration of Elisabeth Isabel van Erckelens under the following title: Association of high-sensitivity troponin T and I with the severity of stable coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Atherosclerosis*, Volume 313, 81 – 87 (Brunner *et al.* 2020)

7 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Einteilung der Koronararterien-Segmente gemäß der funktionellen Relevanz einer Stenose nach (Gensini 1983) Teil A: LAD/RIVA, Teil B: CFX, Teil C: RCA. Abkürzungen: HST = Hauptstamm, Prox = Proximale LAD, d1 = 1. Diagonale, D2 = 2. Diagonale, M = Mittlerer Gefäßabschnitt, Ap = apikale LAD, Prox. CFX = Proximale CFX, RMO = Ramus marginalis obtusus, PD = Ramus posterior descendens, PL = Posterolaterales Segment, Prox. RCA = proximale RCA..... 31
- Abbildung 2: Bewertung einer Stenose anhand der Einschränkung des Gefäßlumens in % für eine konzentrische Läsion und einen exzentrischen Plaque nach (Gensini 1983) 33
- Abbildung 3: Logarithmische Verteilung der Roche-hsTnT(A)-, Abbott-hsTnI(B)-, Singulex-hsTnI(C)-Werte. Angabe in ng/l..... 39
- Abbildung 4: Spearman-Korrelation für die Korrelation zwischen klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und den kardialen Troponinen 41
- Abbildung 5: Verteilung der Koronarmorphologie beurteilt nach der Anzahl der betroffenen Gefäße. KHK = Koronare Herzerkrankung; Koronarsklerose definiert als atherosklerotischer Plaque in einer oder mehreren Koronararterien mit Lumenreduktion <50%, daher nicht interventionsbedürftig..... 42
- Abbildung 6: Verteilung der Koronarmorphologie beurteilt anhand des SYNTAX-Scores. Bedeutung des SYNTAX-Scores: 0 - ≤22 = geringe Ausprägung der KHK, >22 - <33 = mittlere Ausprägung der KHK, ≥33 = schwere KHK. KHK = Koronare Herzerkrankung 43
- Abbildung 7: Verteilung der Koronarmorphologie beurteilt nach dem Gensini-Score. Gensini-Score-Kategorien: 0 = keine hämodynamisch relevante KHK, >0 - ≤24 = leichte Ausprägung der KHK, >24 - ≤53 = mittlere Ausprägung, >53 = schwere hämodynamisch relevante KHK. KHK = Koronare Herzerkrankung..... 44
- Abbildung 8: Logarithmierte Troponin-Spiegel in Korrelation mit KHK-Ausprägung. Roche-hsTnT (A), Abbott-hsTnI (B), Singulex-hsTnI (C), KHK-Klassifikation (rot), SYNTAX- (grün) und Gensini-Score (blau). Der p-Wert ist für die Unterscheidung zwischen zwei geklammerten Kategorien abgebildet. Nur p-Werte <0,05 sind abgebildet..... 49
- Abbildung 9: Receiver-Operating-Characteristics-Analyse für drei Troponin-Assays zur Unterscheidung zwischen einer 1-3-Gefäß-KHK und dem Ausschluss einer KHK. AUC=Area under the curve. 52

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CCS-Kriterien zur Quantifizierung der Angina pectoris nach (Montalescot et al. 2013) CCS = Canadian Cardiovascular Society.	6
Tabelle 2: Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz nach (Eckardt et al. 2013, Webster et al. 2017)	13
Tabelle 3: Stadien der Niereninsuffizienz abhängig von der eGFR nach (Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013) eGFR = berechnete glomeruläre Filtrationsrate.....	15
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der INTERCATH-Studie.....	24
Tabelle 5: Inhalt des Fragebogens. KHK = Koronare Herzerkrankung, TIA = Transitorisch ischämische Attacke, COPD = chronische obstruktive Lungenerkrankung, PCI = perkutane Koronarintervention, BMI = Body Mass Index, Diabetes mellitus definiert als HbA1c >6,5% und/oder Einnahme von Antidiabetika, Arterieller Hypertonus definiert als systolischer Blutdruck >140 mmHg und diastolischer Blutdruck >90 mmHg und/oder Einnahme von Antihypertensiva, Hypercholesterinämie definiert als Gesamtcholesterin >200 mg/dl und/oder Triglyzeride >180 mg/dl und/oder LDL-Cholesterin >150 mg/dl, Einnahme eines Lipidsenkens.	25
Tabelle 6: Laborparameter aus der Studienblutentnahme. CRP = c-reaktives Protein, CK = Creatinkinase, CK-MB = muscle-brain type Creatinkinase NT-pro-BNP = n-terminales pro BNP, hsTroponin-T = hochsensitives Troponin T, HbA1c.....	26
Tabelle 7: Beschreibung der Blutentnahme-Testbatterie für die INTERCATH-Studie. EDTA = Ethylendiamintetraacetat	26
Tabelle 8: Multiplikator für Gensini-Score einer Stenose nach Lokalisation der Stenose im Gefäß nach (Gensini 1983)	32
Tabelle 9: Klinische Daten der Einschluss-Erhebung mit Basisdaten, kardiovaskulären Risikofaktoren, kardialer Anamnese, Koronarmorphologie. Kategoriale Variablen als absolute Zahlen mit Prozentangaben, kontinuierliche Variablen als Durchschnitt mit Standardabweichung (SD) oder Median mit Interquartilsabstand (IQA) zwischen 25. und 75. Perzentile angegeben. NI = Niereninsuffizienz; BMI = Body Mass Index; KHK = Koronare Herzerkrankung; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.....	37
Tabelle 10: Mediane Troponin-Werte in ng/l mit Interquartilsabstand in Abhängigkeit vom Grad der Niereninsuffizienz. Leichte NI ist definiert als eGFR von 30 - <60 ml/min/1,73m ² , schwere NI als eGFR <30 ml/min/1,73m ² NI = Niereninsuffizienz, hsTnT = hochsensitives Troponin T, hsTnI = hochsensitives Troponin I.....	40
Tabelle 11: Mediane Troponin-Werte mit Interquartilsabstand der drei Assays für die verschiedenen Ausprägungen der KHK nach Anzahl der betroffenen Gefäße in ng/l.	

KHK = Koronare Herzerkrankung, hsTnT = hochsensitives Troponin T, hsTnI = hochsensitives Troponin I..... 45

Tabelle 12: Mediane Troponin-Werte mit Interquartilsabstand für die vier Kategorien der KHK-Ausprägung nach dem SYNTAX-Score. Bedeutung des SYNTAX-Scores: 0 - ≤ 22 = geringe Ausprägung der KHK, >22 - <33 = mittlere Ausprägung der KHK, ≥ 33 = schwere KHK. Angabe in ng/l mit Angabe der 25. und 75. Perzentile. KHK = Koronare Herzerkrankung, hsTnT = hochsensitives Troponin T, hsTnI = hochsensitives Troponin I..... 46

Tabelle 13: Mediane Troponin-Werte mit Interquartilsabstand für die vier Kategorien der KHK-Ausprägung nach dem Gensini-Score. Gensini-Score-Kategorien: 0 = keine hämodynamisch relevante KHK, >0 - ≤ 24 = leichte Ausprägung der KHK, >24 - ≤ 53 = mittlere Ausprägung, >53 = schwere hämodynamisch relevante KHK. Angabe in ng/l mit Angabe der 25. und 75. Perzentile. KHK = Koronare Herzerkrankung, hsTnT = hochsensitives Troponin T, hsTnI = hochsensitives Troponin I. 47

Tabelle 14: Logistische Regression für drei Troponin-Assays zur Unterscheidung der KHK-Ausprägung mittels der drei KHK-Bewertungssysteme. OR = Odds Ratio, SD = standard deviation, hsTnT = hochsensitives Troponin T, hsTnI = hochsensitives Troponin I, KHK = Koronare Herzerkrankung..... 51

9 Abkürzungsverzeichnis

ACS acute coronary syndrome

ASS Acetylsalicylsäure

AUC Area under the curve

BMI Body Mass Index

CCS Canadian Cardiovascular Society

CFX circumflex artery

CK Creatinkinase

CKD-EPI Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CK-MB muscle-brain type Creatinkinase

COPD chronic obstructive pulmonary disease

CRP C-reaktives Protein

CT Computertomographie

eGFR errechnete glomeruläre Filtrationsrate

EKG Echokardiographie

FFR funktionelle Flussreserve

HbA1c Langzeitzucker (Glucose-bindende-Hämoglobin-Einheit)

HIV Humanes Immundefizienz-Virus

hsTnI hochsensitives Troponin I

hsTnT hochsensitives Troponin T

IQA Interquartilsabstand

KHK Koronare Herzerkrankung

KI Konfidenzintervall

LAD left anterior descending artery

LCA Left coronary artery

LDL Low-density lipoprotein

MDRD-Formel Modification of Diet in Renal Disease

MRT Magnetresonanztomographie

NI Niereninsuffizienz

NSTEMI Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt

NT-pro-BNP n-terminales pro BNP

OR Odds Ratio

PCI Perkutane Koronarintervention

PCSK Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9

PET Positronen-Emissions-Tomographie

PTCA Percutaneous transluminal coronary angioplasty

RANK Receptor Activator of NF- κ B Ligand

RCA right coronary artery

RIVP ramus interventricularis posterior

ROC Receiver-Operating-Curve

SD Standardabweichung

TIA transitorisch ischämische Attacke

TnI Troponin I

TnT Troponin T

10 Literaturverzeichnis

Adamson PD, Hunter A, Madsen DM, Shah ASV, McAllister D, Pawade TA, Williams MC, Berry C, Boon NA, Flather M, Forbes J, McLean S, Roditi G, Timmis AD, van Beek EJ, Dweck MR, Mickley H, Mills NL, Newby DE (2018) High-Sensitivity Cardiac Troponin I and the Diagnosis of Coronary Artery Disease in Patients With Suspected Angina Pectoris. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 11: e004227.

Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H (2011) Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *European Heart Journal* 32: 404-411.

Ali S, Dave N, Virani SS, Navaneethan SD (2019) Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease. *Current Atherosclerosis Reports* 21: 32.

Anderson S, Halter JB, Hazzard WR, Himmelfarb J, Horne FM, Kaysen GA, Kusek JW, Nayfield SG, Schmader K, Tian Y, Ashworth JR, Clayton CP, Parker RP, Tarver ED, Woolard NF, High KP (2009) Prediction, Progression, and Outcomes of Chronic Kidney Disease in Older Adults. *Journal of the American Society of Nephrology* 20: 1199-1209.

Apple FS, Collinson PO, (2012a) Analytical Characteristics of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays. *Clinical Chemistry* 58: 54-61.

Apple FS, Ler R, Murakami MM (2012b) Determination of 19 Cardiac Troponin I and T Assay 99th Percentile Values from a Common Presumably Healthy Population. *Clinical Chemistry* 58: 1574-1581.

Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J (2017) Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care. *Clinical Chemistry* 63: 73-81.

Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC, Virani SS, Williams KA, Yeboah J, Ziaeian B (2019) 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report

of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 140: e596-e646.

Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, Beatty AL, Deedwania PC, Inzucchi SE, Kosiborod M, Leiter LA, Lipska KJ, Newman JD, Welty FK, et al. (2020) Clinical Management of Stable Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 141: e779-e806.

Balocco F, D'Ascenzo F, Moretti C, Diletti R, Budano C, Palazzuoli A, Reed MJ, Palmerini T, Dudek D, Galassi A, Omedè P, Mieghem NM, Ferenbach D, Pavani M, Della Riva D, Mills NM, Van Domburgh RT, Mariani A, Dziewierz A, di Cuia M, van Geuns RJ, Zijlstra F, Bergerone S, Marra S, Biondi Zoccai G, Gaita F (2017) High sensitive TROPonin levels In Patients with Chest pain and kidney disease: A multicenter registry — The TROPIC study. *High sensitive TROPonin levels In Patients with Chest pain and kidney disease: A multicenter registry — The TROPIC study* 24: 139-150-139-150.

Biener M, Giannitsis E, Kuhner M, Zelniker T, Mueller-Hennessen M, Vafaie M, Stoyanov KM, Neumann F-J, Katus HA, Hochholzer W, Valina CM (2018) Risk prediction in stable cardiovascular disease using a high-sensitivity cardiac troponin T single biomarker strategy compared to the ESC-SCORE. *Open Heart* 5.

Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Coresh J, Perico N, Remuzzi G, Murray CJL, Vos T, et al. (2020) Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2013;2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 395: 709-733.

Blankenberg S, Salomaa V, Makarova N, Ojeda F, Wild P, Lackner KJ, Jorgensen T, Thorand B, Peters A, Nauck M, Petersmann A, Vartiainen E, Veronesi G, Brambilla P, Costanzo S, Iacoviello L, Linden G, Yarnell J, Patterson CC, Everett BM, Ridker PM, Kontto J, Schnabel RB, Koenig W, Kee F, Zeller T, Kuulasmaa K (2016) Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomarCaRE consortium. *European Heart Journal* 37: 2428-2437.

Body R, Burrows G, Carley S, Cullen L, Than M, Jaffe AS, Lewis PS (2015) High-sensitivity cardiac troponin t concentrations below the limit of detection to exclude acute myocardial infarction: a prospective evaluation. *Clin Chem* 61: 983-989.

Bolignano D, Mattace-Raso F, Sijbrands EJG, Zoccali C (2014) The aging kidney revisited: A systematic review. *Ageing Research Reviews* 14: 65-80.

Brunner FJ, Kröger F, Blaum C, Goßling A, Lorenz T, van Erckelens EI, Brätz J, Westermann D, Blankenberg S, Zeller T, Waldeyer C, Seiffert M (2020) Association of high-sensitivity troponin T and I with the severity of stable coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 313: 81-87.

Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, Salomaa V, Kee F, Sans S, Thorand B, Giampaoli S, Brambilla P, Tunstall-Pedoe H, Moitry M, Iacoviello L, Veronesi G, Grassi G, Mathiesen EB, Söderberg S, Linneberg A, Brenner H, Amouyel P, Ferrières J, Tamosiunas A, Nikitin YP, Drygas W, Melander O, Jöckel K-H, Leistner DM, Shaw JE, Panagiotakos DB, Simons LA, Kavousi M, Vasan RS, Dullaart RPF, Wannamethee SG, Risérus U, Shea S, de Lemos JA, Omland T, Kuulasmaa K, Landmesser U, Blankenberg S, Zeller T, Kontto J, Männistö S, Metspalu A, Lackner K, Wild P, Peters A, Meisinger C, Donfrancesco C, Signorini SG, Alver M, Woodward M, Gianfagna F, Costanzo S, Wilsgaard T, Eliasson M, Jørgensen T, Völzke H, Dörr M, Nauck M, Schöttker B, Lorenz T, Makarova N, Twerenbold R, Dallongeville J, Dobson A, Malyutina S, Pajak A, Engström G, Bobak M, Schmidt B, Jääskeläinen T, Niiranen T, Jousilahti P, Giles G, Hodge A, Klotsche J, Magliano DJ, Lyngbakken MN, Hveem K, Pitsavos C, Benjamin EJ, Bakker SJL, Whincup P, Ikram MK, Ingelsson M, Koenig W (2019) Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *The Lancet* 394: 2173-2183.

Cardinaels EPM, Altintas S, Versteyleen MO, Joosen IA, Jellema L-JC, Wildberger JE, Das M, Crijns HJ, Bekers O, van Dieijen-Visser MP, Kietselaer BL, Mingels AMA (2016) High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentrations in Patients with Chest Discomfort: Is It the Heart or the Kidneys As Well? *PloS one* 11: e0153300-e0153300.

Catalá-López F, Macías Saint-Gerons D, González-Bermejo D, Rosano GM, Davis BR, Ridao M, Zaragoza A, Montero-Corominas D, Tobías A, de la Fuente-Honrubia C, Tabarés-Seisdedos R, Hutton B (2016) Cardiovascular and Renal Outcomes of Renin-Angiotensin System Blockade in Adult Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review with Network Meta-Analyses. *PLoS medicine* 13: e1001971-e1001971.

Chen S, Huang C, Wu B, Lian X, Mei X, Wan J (2013) Cardiac Troponin I in Non-Acute Coronary Syndrome Patients with Chronic Kidney Disease. *PLOS ONE* 8: e82752.

Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium (2010) Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet* 375: 2073-2081.

Cocchi E, Nestor JG, Gharavi AG (2020) Clinical Genetic Screening in Adult Patients with Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 15: 1497-1510.

Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, Group ESCSD (2021) 2020 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 in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 42: 1289-1367.

Connaughton DM, Kennedy C, Shril S, Mann N, Murray SL, Williams PA, Conlon E, Nakayama M, van der Ven AT, Ityel H, Kause F, Kolvenbach CM, Dai R, Vivante A, Braun DA, Schneider R, Kitzler TM, Moloney B, Moran CP, Smyth JS, Kennedy A, Benson K, Stapleton C, Denton M, Magee C, O'Seaghdha CM, Plant WD, Griffin MD, Awan A, Sweeney C, Mane SM, Lifton RP, Griffin B, Leavey S, Casserly L, de Freitas DG, Holian J, Dorman A, Doyle B, Lavin PJ, Little MA, Conlon PJ,

Hildebrandt F (2019) Monogenic causes of chronic kidney disease in adults. *Kidney International* 95: 914-928.

Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC, Group ESCSD (2020) 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* 41: 255-323.

Coyle M, Flaherty G, Jennings C (2021) A critical review of chronic kidney disease as a risk factor for coronary artery disease. *IJC Heart & Vasculature* 35: 100822.

Cummins B, Auckland ML, Cummins P (1987) Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *American Heart Journal* 113: 1333-1344.

Cupisti A, Brunori G, Di Iorio BR, D'Alessandro C, Pasticci F, Cosola C, Bellizzi V, Bolasco P, Capitanini A, Fantuzzi AL, Gennari A, Piccoli GB, Quintaliani G, Salomone M, Sandrini M, Santoro D, Babini P, Fiaccadori E, Gambaro G, Garibotto G, Gregorini M, Mandreoli M, Minutolo R, Cancarini G, Conte G, Locatelli F, Gesualdo L (2018) Nutritional treatment of advanced CKD: twenty consensus statements. *Journal of nephrology* 31: 457-473.

deFilippi C, Seliger SL, Kelley W, Duh S-H, Hise M, Christenson RH, Wolf M, Gaggin H, Januzzi J (2012) Interpreting Cardiac Troponin Results from High-Sensitivity Assays in Chronic Kidney Disease without Acute Coronary Syndrome. *Clinical Chemistry* 58: 1342-1351.

deFilippi C, Wasserman S, Rosanio S, Tiblier E, Sperger H, Tocchi M, Christenson R, Uretsky B, Smiley M, Gold J, Muniz H, Badalamenti J, Herzog C, Henrich W (2003) Cardiac Troponin T and C-Reactive Protein for Predicting Prognosis, Coronary Atherosclerosis, and Cardiomyopathy in Patients Undergoing Long-term Hemodialysis. *JAMA* 290: 353-359.

deFilippi CR, Herzog CA (2017) Interpreting Cardiac Biomarkers in the Setting of Chronic Kidney Disease. *Clinical Chemistry* 63: 59-65.

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. (2021) Start Page. Retrieved 27.06.2021, from <https://dgfn.eu/>.

Diamond GA (1983) A clinically relevant classification of chest discomfort. *Journal of the American College of Cardiology* 1: 574-575.

Dißmann R, Donner-Banzhoff N, Baum E, Haasenritter J, Döhner W, Werdan K, Jacobshagen C, Perings S, Richardt G, Bengel F, Lindner O, Schwaab B, Hoberg E, Sanner B, Nieß A, Braumann KM, Falk V, Cremer J, Dörge H, Jacobs S, Thielmann M, Welz A, Zerkowski HR, Ganß C, Schlüter N, Herrmann-Lingen C, Albus C, Barkhausen J, Gutberlet M, Langhorst J, Klose P, H B, Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) AdWMFA. (2019, April 2019) Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK - Langfassung. 5.1. Retrieved 13.11.2020, 2020, from www.khk.versorgungsleitlinien.de.

Drüeke TB, Massy ZA (2010) Atherosclerosis in CKD: differences from the general population. *Nature Reviews Nephrology* 6: 723-735.

Eckardt K-U, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, Levin A (2013) Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *The Lancet* 382: 158-169.

Eggers KM, Lindahl B (2017) Application of Cardiac Troponin in Cardiovascular Diseases Other Than Acute Coronary Syndrome. *Clinical Chemistry* 63: 223-235.

Eisen A, Bonaca MP, Jarolim P, Scirica BM, White HD, Tendera M, Dellborg M, Nicolau JC, Morais J, Fox KAA, Bohula EA, Murphy SA, Braunwald E, Morrow DA (2016) High-Sensitivity Troponin I in Stable Patients with Atherosclerotic Disease in the TRA 2°P - TIMI 50 Trial. *Clinical Chemistry*.

Fournier S, Iten L, Marques-Vidal P, Boulat O, Bardy D, Beggah A, Calderara R, Morawiec B, Lauriers N, Monney P, Iglesias JF, Pascale P, Harbaoui B, Eeckhout E, Muller O (2017) Circadian rhythm of blood cardiac troponin T concentration. *Clinical Research in Cardiology* 106: 1026-1032.

Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, Matsushita K, Wen CP (2013) Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet* 382: 339-352.

Genders TSS, Hunink MGM, Sinitsyn V, Bogaert J, Goetschalckx K, Rowe GW, Schoepf UJ, de Graaf FR, Bax JJ, Schuijf JD, Knuuti J, Kajander S, van Mieghem CAG, Cramer MJ, Meijs MFL, Krestin GP, Nieman K, Mollet NR, de Feyter PJ, Meijboom WB, Cademartiri F, Gopalan D, Feuchtner G, Friedrich G, Steyerberg EW, Alkadhi H, Desbiolles L, Leschka S, Galema TW, Maffei E, Zimmermann E, Dewey M, Laule M, Barbagallo R, Pugliese F (2011) A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *European Heart Journal* 32: 1316-1330.

Gensini GG (1975) *Coronary arteriography*. Futura Press, New York.

Gensini GG (1983) A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology* 51: 606.

Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A (2016) The Prevalence of Renal Failure. *Dtsch Arztebl International* 113: 85-91.

Global Burden of Disease Collaborative Network, Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Murray C, Fuster V, et al. (2019) Global Burden of Disease Study (GBD 2019) Results. Seattle, United States, Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME).

Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-y (2004) Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *New England Journal of Medicine* 351: 1296-1305.

Gunsolus I, Sandoval Y, Smith SW, Sexter A, Schulz K, Herzog CA, Apple FS (2018) Renal Dysfunction Influences the Diagnostic and Prognostic Performance of High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *Journal of the American Society of Nephrology* 29: 636-643.

Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C,

Poldermans D, Popescu BA, Reiner Ž, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Bøtker HE, Collet J-P, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann F-J, Neyses L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJM, Widimsky P (2011) ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 32: 2999-3054.

Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FDR (2016) Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE* 11: e0158765.

Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P (2018) 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevationThe Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 39: 119-177.

Ingelfinger JR, Marsden PA (2013) Estimated GFR and Risk of Death — Is Cystatin C Useful? *New England Journal of Medicine* 369: 974-975.

Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, Kusek JW, Manzi J, Van Lente F, Zhang YL, Coresh J, Levey AS (2012) Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *New England Journal of Medicine* 367: 20-29.

Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, Saenger AK, Olson KN, Apple FS (2011) Diseased Skeletal Muscle: A Noncardiac Source of Increased Circulating Concentrations of Cardiac Troponin T. *Journal of the American College of Cardiology* 58: 1819-1824.

Januzzi JL, Jr, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghiade M (2012) Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial

Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *European Heart Journal* 33: 2265-2271.

Jenab Y, Pourjafari M, Darabi F, Boroumand MA, Zoroufian A, Jalali A (2014) Prevalence and determinants of elevated high-sensitivity cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol* 63: 140-144.

Jones M, O’Gorman P, Kelly C, Mahon N, Fitzgibbon MC (2017) High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury. *Annals of Clinical Biochemistry* 54: 149-157.

Kaess BM, de las Heras Gala T, Zierer A, Meisinger C, Wahl S, Peters A, Todd J, Herder C, Huth C, Thorand B, Koenig W (2017) Ultra-sensitive troponin I is an independent predictor of incident coronary heart disease in the general population. *European Journal of Epidemiology* 32: 583-591.

Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kübler W (1989) Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 21: 1349-1353.

Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W (1991) Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology* 67: 1360-1367.

Keller T, Münzel T, Blankenberg S (2011) Making it More Sensitive. *Circulation* 123: 1361.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes K (2013) Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*: 1-150.

Kitai Y, Ozasa N, Morimoto T, Bao B, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kadota K, Yanagita M, Shizuta S, Kimura T (2013) Prognostic implications of anemia with or without chronic kidney disease in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *International Journal of Cardiology* 168: 5221-5228.

Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, Jüni P, Windecker S, Bax JJ, Wijns W (2018) The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *European Heart Journal* 39: 3322-3330.

Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, Group ESD (2019) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*.

Kociol RD, Pang PS, Gheorghide M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM (2010) Troponin Elevation in Heart Failure: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Journal of the American College of Cardiology* 56: 1071-1078.

Kondo T, Nakano Y, Adachi S, Murohara T (2019) Effects of Tobacco Smoking on Cardiovascular Disease. *Circulation Journal* 83: 1980-1985.

Korosoglou G, Lehrke S, Mueller D, Hosch W, Kauczor H, Humpert P, Giannitsis E, Katus HA (2011) Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque.

Kraus D, von Jeinsen B, Tzikas S, Palapies L, Zeller T, Bickel C, Fette G, Lackner KJ, Drechsler C, Neumann JT, Baldus S, Blankenberg S, Münzel T, Wanner C, Zeiher AM, Keller T (2018) Cardiac Troponins for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Heart Association* 7: e008032.

Lenssen R, Liekweg A (2016) Strategien der alteradäquaten Pharmakotherapie bei Niereninsuffizienz. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 49: 494-499.

Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G (2003) National Kidney Foundation practice guidelines for chronic

kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 139: 137-147.

Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Nahas MEI, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt K-U (2011) The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney International* 80: 17-28.

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, Ckd EPI (2009) A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine* 150: 604-612.

Li D, Jialal I, Keffer J (1996) Greater frequency of increased cardiac troponin T than increased cardiac troponin I in patients with chronic renal failure. *Clin Chem* 42: 114-115.

Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Wiklund O, Group ESD (2019) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 41: 111-188.

Magnoni M, Gallone G, Ceriotti F, Vergani V, Giorgio D, Angeloni G, Maseri A, Cianflone D (2018) Prognostic implications of high-sensitivity cardiac troponin T assay in a real-world population with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *IJC Heart & Vasculature* 20: 14-19.

Magnoni M, Masson S, Andreini D, Moccetti T, Modena MG, Canestrari M, Berti S, Casolo G, Gabrielli D, Marraccini P, Pontone G, Latini R, Maggioni AP, Maseri A (2016) Usefulness of High-Sensitivity Cardiac Troponin T for the Identification of Outlier Patients With Diffuse Coronary Atherosclerosis and Low-Risk Factors. *The American Journal of Cardiology* 117: 1397-1404.

Martínez-Castelao A, Górriz JL, Portolés JM, De Alvaro F, Cases A, Luño J, Navarro-González JF, Montes R, De la Cruz-Troca JJ, Natarajan A, Batlle D (2011) Baseline

characteristics of patients with chronic kidney disease stage 3 and stage 4 in Spain: the MERENA observational cohort study. *BMC Nephrology* 12: 53.

Matsushita K, Ballew SH, Coresh J (2016) Cardiovascular risk prediction in people with chronic kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension* 25: 518-523.

Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, Jafar T, Jassal SK, Landman GWD, Muntner P, Roderick P, Sairenchi T, Schöttker B, Shankar A, Shlipak M, Tonelli M, Townsend J, van Zuijlen A, Yamagishi K, Yamashita K, Gansevoort R, Sarnak M, Warnock DG, Woodward M, Ärnlöv J, Consortium CKDP (2015) Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *The Lancet. Diabetes & endocrinology* 3: 514-525.

Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Astor BC, Hoogeveen RC, Solomon SD, Ballantyne CM, Woodward M, Coresh J (2014) Cardiac and Kidney Markers for Cardiovascular Prediction in Individuals With Chronic Kidney Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 34: 1770-1777.

McCullough PA, Li S, Jurkovitz CT, Stevens LA, Wang C, Collins AJ, Chen S-C, Norris KC, McFarlane SI, Johnson B, Shlipak MG, Obialo CI, Brown WW, Vassalotti JA, Whaley-Connell AT (2008) CKD and Cardiovascular Disease in Screened High-Risk Volunteer and General Populations: The Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *American Journal of Kidney Diseases* 51: S38-S45.

McEvoy JW, Chen Y, Ndumele CE, Solomon SD, Nambi V, Ballantyne CM, Blumenthal RS, Coresh J, Selvin E (2016) Six-Year Change in High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Risk of Subsequent Coronary Heart Disease, Heart Failure, and Death. *JAMA Cardiology* 1: 519-528.

McKie PM, Heublein DM, Scott CG, Gantzer ML, Mehta RA, Rodeheffer RJ, Redfield MM, Burnett JC, Jaffe AS (2013) Defining High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentrations in the Community. *Clinical Chemistry* 59: 1099-1107.

Michos ED, Wilson LM, Yeh H-C, Berger Z, Suarez-Cuervo C, Stacy SR, Bass EB (2014) Prognostic Value of Cardiac Troponin in Patients With Chronic Kidney

Disease Without Suspected Acute Coronary Syndrome. *Annals of Internal Medicine* 161: 491-501.

Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot J-S, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJM, Guidelines ESCCfP, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document R, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL (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. *European Heart Journal* 34: 2949-3003.

Munar MY, Singh H (2007) Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *Am Fam Physician* 75: 1487-1496.

Neumann JT, Havulinna AS, Zeller T, Appelbaum S, Kunas T, Nikkari S, Jousilahti P, Blankenberg S, Sydow K, Salomaa V (2014) Comparison of Three Troponins as Predictors of Future Cardiovascular Events – Prospective Results from the FINRISK and BiomaCaRE Studies. *PLOS ONE* 9: e90063.

Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, Flather M, Forbes J, Hunter A, Lewis S, MacLean S, Mills NL, Norrie J, Roditi G, Shah ASV, Timmis AD, van Beek EJ, Williams MC (2018) Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine* 379: 924-933.

Omland T, de Lemos J, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E (2009) A sensitive

cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*.

Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, de Lemos JA, Røsjø H, Šaltytė Benth J, Maggioni A, Domanski MJ, Rouleau JL, Sabatine MS, Braunwald E (2013) Prognostic Value of Cardiac Troponin I Measured With a Highly Sensitive Assay in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 61: 1240-1249.

Park KC, Gaze DC, Collinson PO, Marber MS (2017) Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease. *Cardiovascular Research* 113: 1708-1718.

Pattaro C, Riegler P, Stifter G, Modenese M, Minelli C, Pramstaller PP (2013) Estimating the Glomerular Filtration Rate in the General Population Using Different Equations: Effects on Classification and Association. *Nephron Clinical Practice* 123: 102-111.

Pencina KM, Thanassoulis G, Wilkins JT, Vasan RS, Navar AM, Peterson ED, Pencina MJ, Sniderman AD (2019) Trajectories of Non-HDL Cholesterol Across Midlife: Implications for Cardiovascular Prevention. *Journal of the American College of Cardiology* 74: 70-79.

Piepoli MF (2016) 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2016: 2315-2381.

Pottel H, Hoste L, Yayo E, Delanaye P (2017) Glomerular Filtration Rate in Healthy Living Potential Kidney Donors: A Meta-Analysis Supporting the Construction of the Full Age Spectrum Equation. *Nephron* 135: 105-119.

Reckord N, Behnes M, Natale M, Mukherji A, Rusnak J, Ansari U, Lang S, Hoffmann U, Borggrefe M, Henzler T, Neumaier M, Kittel MT, Mashayekhi K, Bertsch T, Akin I (2017) High sensitivity troponin I and T reflect the presence of obstructive and multi-vessel coronary artery disease being assessed by coronary computed tomography angiography. *Curr. Pharmaceut. Biotechnol.* 18: 508-515.

Rittoo D, Jones A, Lecky B, Neithercut D (2014) Elevation of Cardiac Troponin T, But Not Cardiac Troponin I, in Patients With Neuromuscular Diseases: Implications for

the Diagnosis of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 63: 2411-2420.

Roche Diagnostics. (2014) Elecsys® Troponin T high sensitive (TnT-hs). Retrieved 21.03.2019, 2019, from [https:// diagnostics.roche.com/global/en/products/params/elecsys-troponin-t-high-sensitive-tnt-hs.html](https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/elecsys-troponin-t-high-sensitive-tnt-hs.html).

Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Group ESCSD (2016) 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation by the Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 37: 267-315.

Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJL (2015) Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality. *New England Journal of Medicine* 372: 1333-1341.

Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy Scott M, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu Hong S, Mirijello A, Temesgen Awoke M, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro Antonio Luiz P, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh Imad M, Valgimigli M, Vos T, Whelton Paul K, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V (2020) Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *Journal of the American College of Cardiology* 76: 2982-3021.

Røysland R, Kravdal G, Høiseth Arne D, Nygård S, Badr P, Hagve T-A, Omland T, Røsjø H (2012) Cardiac troponin T levels and exercise stress testing in patients with

suspected coronary artery disease: the Akershus Cardiac Examination (ACE) 1 study. *Clinical Science* 122: 599-606.

Rymer JA, Rao SV (2018) Anemia and coronary artery disease: pathophysiology, prognosis, and treatment. *Coronary Artery Disease* 29: 161-167.

Sandesara PB, O'Neal WT, Tahhan AS, Hayek SS, Lee SK, Khambhati J, Topel ML, Hammadah M, Alkholder A, Ko Y-A, Gafeer MM, Beshiri A, Murtagh G, Kim JH, Wilson P, Shaw L, Epstein SE, Sperling LS, Quyyumi AA (2018) Comparison of the Association Between High-Sensitivity Troponin I and Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Versus Without Chronic Kidney Disease. *American Journal of Cardiology* 121: 1461-1466.

Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, Gill JS, Hlatky MA, Jardine AG, Landmesser U, Newby LK, Herzog CA, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayr WC, Marwick TH, Banerjee D, Briguori C, Chang TI, Chen C-L, deFilippi CR, Ding X, Ferro CJ, Gill J, Gössl M, Isbel NM, Ishii H, Jardine MJ, Kalra PA, Laufer G, Lentine KL, Lobdell K, Lok CE, London GM, Małyszko J, Mark PB, Marwan M, Nie Y, Parfrey PS, Pecoits-Filho R, Pilmore H, Qunibi WY, Raggi P, Rattazzi M, Rossignol P, Ruturi J, Sabanayagam C, Shanahan CM, Shroff GR, Shroff R, Webster AC, Weiner DE, Winther S, Wiseman AC, Yip A, Zarbock A (2019) Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* 74: 1823-1838.

Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE (2007) Chronic Kidney Disease. *Circulation* 116: 85-97.

Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, Scharnagl H, Dieplinger B, Asslaber M, Radl R, Beer M, Polacin M, Mair J, Szolar D, Berghold A, Quasthoff S, Binder JS, Rainer PP (2018) Elevated Cardiac Troponin T in Patients With Skeletal Myopathies. *Journal of the American College of Cardiology* 71: 1540-1549.

Schünke M, Schulte E, Schumacher U (2012) Koronararterien. In: (Hrsg.) Prometheus - LernAtlas der Anatomie: Innere Organe. S. 112-115.

Sianos G, Morel M, Kappetein A, Morice M-C, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Dyck N, E Russell M, W Mohr F, Serruys P (2005) The SYNTAX Score: An angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. Auflage, S.

Sörensen NA, Ludwig S, Makarova N, Neumann JT, Lehmacher J, Hartikainen TS, Haller PM, Keller T, Blankenberg S, Westermann D, Zeller T, Schofer N (2019) Prognostic Value of a Novel and Established High-Sensitivity Troponin I Assay in Patients Presenting with Suspected Myocardial Infarction. *Biomolecules* 9: 469.

Statistisches Bundesamt (2019) Sterbefälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen insgesamt 2018. 2020.

Szczykowska J, Hryszko T, Naumnik B (2019) Cardiac troponins in chronic kidney disease patients with special emphasis on their importance in acute coronary syndrome. *Advances in Medical Sciences* 64: 131-136.

Sze J, Mooney J, Barzi F, Hillis GS, Chow CK (2016) Cardiac Troponin and its Relationship to Cardiovascular Outcomes in Community Populations – A Systematic Review and Meta-analysis. *Heart, Lung and Circulation* 25: 217-228.

Tarapan T, Musikatavorn K, Phairatwet P, Takkavatakarn K, Susantitaphong P, Eiam-Ong S, Tiranathanagul K (2019) High sensitivity Troponin-I levels in asymptomatic hemodialysis patients. *Renal Failure* 41: 393-400.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, Group ESCSD (2018) Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*: ehy462-ehy462.

Tian S, Hirshfield KM, Jabbour SK, Toppmeyer D, Haffty BG, Khan AJ, Goyal S (2014) Serum Biomarkers for the Detection of Cardiac Toxicity after Chemotherapy and Radiation Therapy in Breast Cancer Patients. *Frontiers in Oncology* 4: 277.

Tsai W-C, Wu H-Y, Peng Y-S, Yang J-Y, Chen H-Y, Chiu Y-L, Hsu S-P, Ko M-J, Pai M-F, Tu Y-K, Hung K-Y, Chien K-L (2017) Association of Intensive Blood Pressure Control and Kidney Disease Progression in Nondiabetic Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA internal medicine* 177: 792-799.

van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Gansevoort RT, the Chronic Kidney Disease Prognosis C (2011) Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-

cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney International* 79: 1341-1352.

Wang H, Murray CJL, et al. (2020) Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950-2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* 396: 1160-1203.

Wayand D, Baum H, Schätzle G, Schärf J, Neumeier D (2000) Cardiac Troponin T and I in End-Stage Renal Failure. *Clinical Chemistry* 46: 1345-1350.

Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P (2017) Chronic Kidney Disease. *The Lancet* 389: 1238-1252.

Weckmann GFC, Stracke S, Haase A, Spallek J, Ludwig F, Angelow A, Emmelkamp JM, Mahner M, Chenot J-F (2018) Diagnosis and management of non-dialysis chronic kidney disease in ambulatory care: a systematic review of clinical practice guidelines. *BMC nephrology* 19: 258-258.

Welsh P, Preiss D, Hayward C, Shah ASV, McAllister D, Briggs A, Boachie C, McConnachie A, Padmanabhan S, Welsh C, Woodward M, Campbell A, Porteous D, Mills NL, Sattar N (2019) Cardiac Troponin T and Troponin I in the General Population. *Circulation* 139: 2754-2764.

Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA, Williamson JD, Wright JT (2018) 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 71: 1269-1324.

White HD (2011) Pathobiology of Troponin Elevations: Do Elevations Occur With Myocardial Ischemia as Well as Necrosis? *Journal of the American College of Cardiology* 57: 2406-2408.

Yamazaki K, Iijima R, Nakamura M, Sugi K (2016) High-sensitivity cardiac troponin T level is associated with angiographic complexity of coronary artery disease: a cross-sectional study. *Heart and Vessels* 31: 890-896.

Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM, Group ESCSD (2016) 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 37: 2768-2801.

Zeller T, Ojeda F, Brunner F, Peitsmeyer P, Munzel T, Binder H, Pfeiffer N, Michal M, Wild P, Blankenberg S, Lackner K (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*: 1-8.

Zewinger S, Schumann T, Fliser D, Speer T (2015) Innate immunity in CKD-associated vascular diseases. *Nephrology Dialysis Transplantation* 31: 1813-1821.

Zewinger S, Speer T, Kleber ME, Scharnagl H, Woitas R, Lepper PM, Pfahler K, Seiler S, Heine GH, März W, Silbernagel G, Fliser D (2014) HDL Cholesterol Is Not Associated with Lower Mortality in Patients with Kidney Dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology* 25: 1073-1082.

Zhelev Z, Hyde C, Youngman E, Rogers M, Fleming S, Slade T, Coelho H, Jones-Hughes T, Nikolaou V (2015) Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. *BMJ : British Medical Journal* 350: h15.

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, mich bei allen, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben, zu bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Blankenberg danke ich für die Etablierung der INTERCATH-Studie in der Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie. Dem Team des Universitäten Herz- und Gefäßzentrums sei für die Unterstützung bei der Patientenakquise gedankt. Dem gesamten Team der INTERCATH-Studie danke ich herzlich für die Unterstützung bei der praktischen Arbeit im Labor, der Datensammlung und der statistischen Auswertung.

Herrn Dr. med. Brunner möchte ich für die wissenschaftliche Betreuung der Arbeit mit konstruktiven Korrekturvorschlägen und umfassender Unterstützung in allen Phasen der Dissertation danken. Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Seiffert danke ich für die Überlassung des Themas, die Betreuung dieser Arbeit sowie die freundliche Hilfe bei der Datenerhebung.

Ich möchte den größten Dank meinen Eltern aussprechen, die mir zuallererst das Studium ermöglicht und mich immer weiter ermuntert haben, diese Arbeit zu vollenden. Ihr seid meine größten Vorbilder. Meinem Bruder Johannes danke ich nicht nur für die Bereitstellung motivierender Playlists, die lange Stunden am Schreibtisch deutlich angenehmer gestaltet haben. Meinem Partner David danke ich für viel mehr als nur den technischen Support, lange Spaziergänge und motivierende Gespräche, die in den letzten Jahren meine Kraftquelle waren. Ohne euch alle wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Liebe Oma, diese Arbeit ist Dir gewidmet. Du durftest leider nicht mehr erleben, wie sie vollendet wurde, hast aber immer großen Anteil genommen und mich angespornt, diese Arbeit neben dem Studium zu vollenden. Deine motivierenden Worte im Ohr haben eine Vollendung dieser Arbeit ermöglicht.

12 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

13 Eidesstattliche Versicherung

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: *E. van Erckelens*