

Deutsches Herzzentrum München
Klinik an der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. H. Schunkert)

Vergleich des prognostischen Wertes von hochsensitivem versus konventionellem Troponin T bei Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt

Martina M. Putz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation

Vorsitzender:

Univ.- Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.- Prof. Dr. A. Kastrati
2. Univ.- Prof. Dr. K.- L. Laugwitz

Die Dissertation wurde am 10.11.2014 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.05.2015 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund	5
1.1	Epidemiologie der koronaren Herzerkrankung	5
1.2	Entwicklung der Definition des akuten Koronarsyndroms.....	10
1.3	Die Rolle und Dynamik kardialer Biomarker	16
1.4	Einsatz hochsensitiver Troponinassays.....	20
2	Zielsetzung der Studie	22
3	Methoden	23
3.1	Patienten	23
3.2	Ethische Aspekte.....	23
3.3	Diagnostische Kriterien und Definitionen	24
3.4	Biochemische Messungen.....	25
3.5	Follow- up	26
3.6	Statistische Analyse	27
4	Ergebnisse	28
4.1	Ethische Aspekte.....	28
4.2	Klinisches Ergebnis nach 60 Tagen	33
4.3	Klinisches Ergebnis nach vier Jahren.....	33
4.4	Vorhersagegenauigkeit und Trennschärfe.....	37
5	Diskussion	40
6	Zusammenfassung	45
7	Literaturverzeichnis	47
8	Danksagung	55
9	Lebenslauf	56

Abkürzungsverzeichnis

ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACS	Acute Coronary Syndrome Deutsch: Akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AP	Angina pectoris
AST	Aspartat- Aminotransferase
AUC	Area under the receiver- operating- characteristic- curve Deutsch: Fläche unter der receiver-operating-characteristic- Kurve
BMI	Body Mass Index
CK	Kreatinkinase
CK- MB	Kreatinkinase, MB- Unterform
CRP	C- reaktives Protein
cTNC	Kardiales Troponin C
cTNI	Kardiales Troponin I
cTNT	Kardiales Troponin T
ESC	European Society of Cardiology
EKG	Elektrokardiogramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
hsTnT	Hochsensitives kardiales Troponin T
KHK	Koronare Herzkrankheit
LBBB	Left Bundle Branch Block Deutsch: Linksschenkelblock
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NCHS	National Center for Health Statistics

NHANES	National Health and Nutrition Survey
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
NSTE- ACS	Non- ST- Elevation Acute Coronary Syndrome Deutsch: Nicht- ST- Hebungs- Akutes Koronarsyndrom
NSTEMI	Non- ST- Elevation Myocardial Infarction Deutsch: Nicht- ST- Hebungsinfarkt
NYHA	New York Heart Association
PCI	Perkutane Koronarintervention
ROC-Kurven	Receiver Operating Characteristic- Kurven
STEMI	ST- Elevation Myocardial Infarction
WHF	World Heart Federation

1 Hintergrund

1.1 Epidemiologie der koronaren Herzerkrankung

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die mit Abstand häufigste Todesursache in den industrialisierten Ländern dar und sollen den Vorhersagen nach bis zum Jahr 2020 auch in den sich entwickelnden Ländern diese Position einnehmen (Murray and Lopez, 1997). Sie führen zu einer wesentlichen Verminderung der Arbeitsfähigkeit und Leistungsfähigkeit und tragen zu einem großen Teil zu der überschießenden Kostenerhöhung im medizinischen Versorgungswesen bei, im Besonderen vor dem Angesicht einer immer älter werdenden Bevölkerung (Sans et al. 1997).

Unter den kardiovaskulären Erkrankungen entfällt der größte Teil auf die koronare Herzerkrankung, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Hierzu werden die stabile Angina pectoris (stabile AP), die instabile Angina pectoris (instabile AP), die stumme Ischämie, der akute Myokardinfarkt, die Herzinsuffizienz und der plötzliche Herztod gezählt (Hamm et al. 2011).

Eine weite Verbreitung findet hierbei der Begriff des akuten Koronarsyndroms, der die instabile AP, den akuten Myokardinfarkt (AMI) mit Hebung der ST- Strecke (STEMI) und den akuten Myokardinfarkt ohne Hebung der ST- Strecke (NSTEMI) beinhaltet (Lloyd-Jones et al. 2010).

Die Brisanz der Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen wird beispielsweise auch durch Zahlen zu Prävalenz und Inzidenz der koronaren Herzerkrankung in den Vereinigten Staaten verdeutlicht. Basierend auf den Daten des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) von 2003 bis 2006 litten geschätzte 17 600 000 Menschen über 20 Jahren an einer koronaren Herzerkrankung. Dies entspricht einer Gesamtprävalenz von 7,9 %, wobei bei Männern eine Prävalenz von 9,1 % vorlag, bei Frauen lag diese bei 7,0 % (Lloyd-Jones et al. 2010). In diesem Zeitraum betrug die Gesamtprävalenz für einen akuten Myokardinfarkt 3,6 % bei Erwachsenen über 20 Jahren, dabei lag die Prävalenz bei Männern bei 4,7 %, bei Frauen bei 2,6 % (Pleis et al. 2009). Im Jahr 2006 lag in den Vereinigten Staaten die geschätzte Zahl von Krankenhausentlassungen mit einem akuten Koronarsyndrom bei 733 000, davon waren 401 000 Männer und 332 000 Frauen (Lloyd-Jones et al. 2010). Hierzu wurden alle Fälle mit der primären Entlassungsdiagnose eines

Myokardinfarktes oder einer instabilen AP gezählt. Bei Hinzuzählen der sekundären Entlassungsdiagnosen erhöht sich diese Zahl auf 1 365 000 mit einem akuten Koronarsyndrom, davon waren 810 000 Menschen von einem akuten Myokardinfarkt betroffen und 537 000 von einer instabilen AP (Lloyd-Jones et al. 2010). Insgesamt lag die Mortalität in den Vereinigten Staaten durch die koronare Herzerkrankung im Jahr 2006 bei 425 425. Dies bedeutet, dass durchschnittlich jeder sechste Todesfall durch eine koronare Herzerkrankung bedingt war (Heron et al. 2009). Eine Aufstellung der Prävalenz in den jeweiligen Altersgruppen zeigt Abbildung 1.

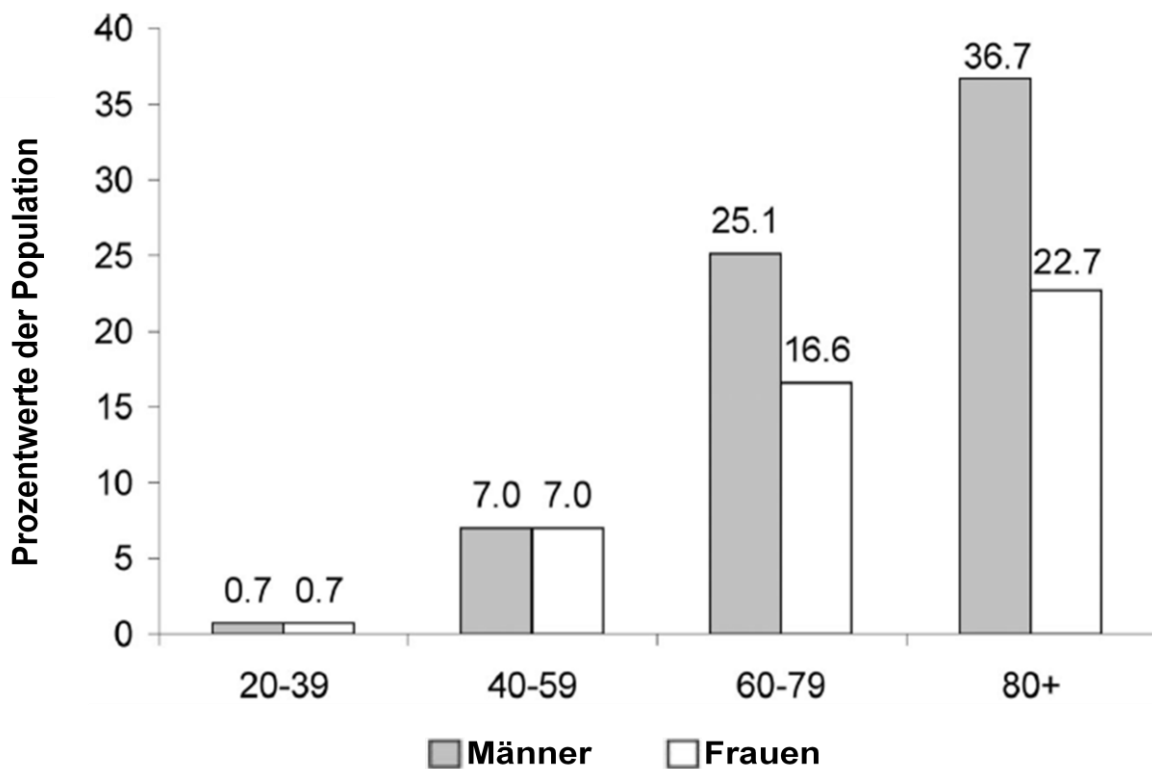


Abbildung 1. Prävalenz der koronaren Herzerkrankung nach Alter und Geschlecht. National Center for Health Statistics (NCHS) und National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) (Lloyd-Jones et al. 2010).

Trotz allem zeigt sich in einer Analyse des NHANES, die die Mortalitätsraten zwischen 1980 und 2000 zum Vergleich nahm, ein deutlicher Rückgang der durch eine koronare Herzerkrankung verursachten Todesfälle. Es wurde verdeutlicht, dass ein Anteil von ungefähr 47 % dieses Abfalls der Mortalitätsraten durch verbesserte evidenzbasierte Behandlungsstrategien bedingt war (Ford et al. 2007). Ein ähnlich großer Anteil des Rückgangs von ungefähr 44 % lag bei der erfolgreichen Veränderung der Risikofaktoren wie der Senkung des Gesamtcholesterins, des systolischen Blutdrucks, der Prävalenz des Rauchens und der Steigerung der körperlichen Aktivität, obwohl ein Teil dieser positiven Beeinflussung durch das allgemeine Ansteigen des Body-mass-Index (BMI) und der erhöhten Prävalenz von Diabetes mellitus wieder aufgewogen wurde (Ford et al. 2007).

Auch in Deutschland wird beispielsweise aus den Zahlen des statistischen Bundesamtes zur Todesursachenstatistik des Jahres 2010 ersichtlich, dass die Erkrankungen des Kreislaufsystems (anhand der ICD-Klassifikation) die häufigste Todesursache darstellten (Statistisches Bundesamt, Fachserie 12, Reihe 4, 2010). So starben im Jahr 2010 41,1 % an einer solchen, im Vergleich zu 25,5 %, die einer bösartigen Neubildung erlagen, gefolgt von Krankheiten des Atmungs- und Verdauungssystems. Dabei starben insbesondere ältere Menschen an den Folgen von Kreislauferkrankungen, der Anteil der über 65-jährigen betrug dabei sogar 92 %. Insgesamt starben im Jahr 2010 in Deutschland 352 689 Menschen an Krankheiten des Kreislaufsystems. Davon waren 133 126 ischämisch bedingt, die Zahl der akuten sowie rezidivierenden Myokardinfarkte lag hierbei bei insgesamt 59 107, wobei 6 843 mehr Männer als Frauen betroffen waren. Eine Aufstellung über die häufigsten Todesursachen und die Zahlen von Frauen und Männern, die an ihnen im Jahr 2010 verstarben, liefert Abbildung 2.

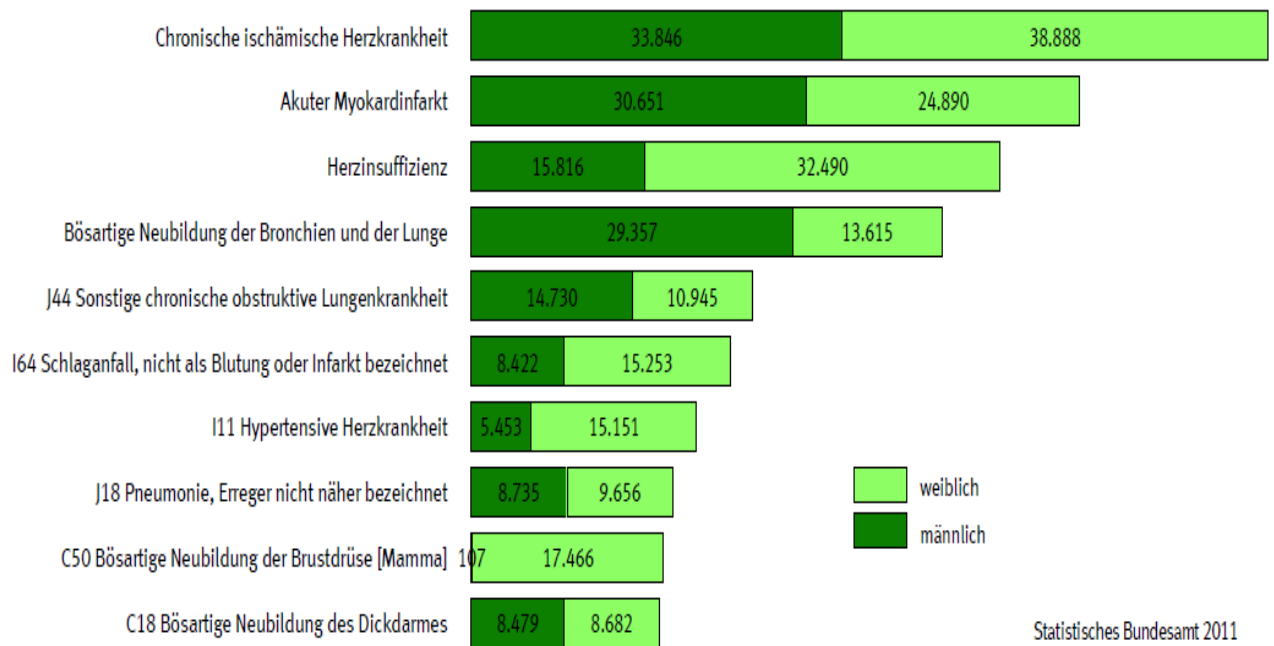


Abbildung 2. *Darstellung der häufigsten Todesursachen im Jahr 2010 in Deutschland. Einteilung nach ICD- Klassifikation, aufgeteilt in männliche (linker Anteil) und weibliche (rechter Anteil) Verstorbene. Die Zahlen stammen vom Statistischen Bundesamt. (Statistisches Bundesamt, Fachserie 12, Reihe 4, 2010) (mit freundlicher Genehmigung des statistischen Bundesamtes Deutschland)*

Vorausberechnungen zur Entwicklung von Inzidenz und Prävalenz des Herzinfarktgeschehens in Deutschland bis zum Jahr 2050 sagen eine Erhöhung der Myokardinfarktinzidenz gegenüber dem Vergleichsjahr 1998 um 64,4 % bei Männern und um 75,3 % bei Frauen voraus. Hierbei sollen mehr als die Hälfte aller Inzidenzfälle im Alter von 25 bis < 90 Jahren auf die männliche Bevölkerung entfallen, der Anteil weiblicher Inzidenzfälle soll sich im Projektionszeitraum von 43,9 % auf 45,5 % erhöhen (Wiesner, 2002). Ebenso soll sich die geschätzte Gesamtzahl aller Herzinfarkt betroffenen der männlichen Bevölkerung im Alter von 35 bis < 90 Jahren von etwa 1,17 Millionen (1998) auf 1,76 Millionen (2050) erhöhen, obwohl ein deutlich einsetzender Bevölkerungsrückgang dieser Altersgruppe ab dem Jahr 2025 zu erwarten ist (Wiesner, 2002). Diese Vorausberechnungen zeigen somit einen deutlichen Anstieg des in Zukunft notwendigen kardiologischen Versorgungsbedarfs an und lassen einen potentiellen Vorteil vermuten, wenn es möglich wäre, durch eine verbesserte frühe Diagnosefindung, Risikoabschätzung und somit verbesserte Therapiemöglichkeiten eine bessere Prognose zu erreichen.

1.2 Entwicklung der Definition des akuten Koronarsyndroms

Das akute Koronarsyndrom (ACS) fällt unter die koronare Herzerkrankung und lässt sich auf eine akute Ischämie des Myokards zurückführen. Es beinhaltet die instabile Angina pectoris (instabile AP), bei der eine myokardiale Ischämie ohne den Nachweis einer Nekrose besteht, und den akuten Myokardinfarkt, bei dem eine Nekrose myokardialen Gewebes vorliegt.

Ursprung der instabilen AP und eines akuten Myokardinfarktgeschehens ist in der Mehrzahl der Fälle die akute Komplikation einer bestehenden Atherosklerose in Form einer Thrombose, die meist auf dem Boden einer Ruptur der fibrotischen Plauekapsel entsteht (Libby, 2001). Mit dem Auftreten einer länger andauernden Ischämie, die durch ein perfusionsbedingtes Ungleichgewicht zwischen Angebot und Nachfrage entsteht, beginnt die Entwicklung der myokardialen Nekrose in Abhängigkeit des Vorhandenseins eines persistierenden oder intermittierenden koronararteriellen Verschlusses, der Ausprägung des kollateralen Blutflusses im Bereich der ischämischen Zone und des Grades der Empfindlichkeit der Myokardzellen.

Mit dem Ziel, den Zustand der instabilen AP als ein Syndrom, das hinsichtlich seines Schweregrades zwischen einem akuten Myokardinfarkt und einer chronisch stabilen Angina pectoris einzustufen ist, besser zu klassifizieren und beschreiben zu können, sowie um es in klinischen Studien besser untersuchen zu können, prägte Eugene Braunwald 1989 die klinische Klassifikation der instabilen AP. So beschrieb er die instabile AP als Brustschmerzen, die erstmalig auftreten, hinsichtlich der Frequenz ihres Auftretens oder ihres Schweregrades zunehmen oder in Ruhe auftreten, jedoch nicht zu einer myokardialen Nekrose führen (Braunwald, 1989). Eine zusammengefasste Aufstellung und Klassifikation nach Schweregrad, klinischen Umständen und Intensität der Therapie, unter der die instabile AP auftritt, zeigt Tabelle 1.

Eine sehr wichtige Erkenntnis für die Weiterentwicklung dieser Klassifikation in den darauffolgenden Jahren war die Etablierung der damals noch nicht verfügbaren herzmuskelspezifischen Troponinassays. Es wurde zudem deutlich, dass die instabile AP in Ruhe innerhalb der letzten 48 Stunden vor Vorstellung ohne einen vorausgegangenen Myokardinfarkt (entspricht der Klasse III B) relativ häufig vorkommt und eine weitere Differenzierung in Subgruppen mit hohem und

niedrigerem Risiko notwendig macht. So wurde die instabile AP der Gruppe III B in eine Subgruppe mit positivem und eine Subgruppe mit negativem Troponinwert unterteilt. Das Risiko innerhalb eines Folgemonats einen plötzlichen Herztod oder einen akuten Myokardinfarkt zu erleiden lag in der Gruppe für Patienten mit positivem Troponinwert bei 15 bis 20 %, während Patienten mit negativem Troponinwert eine weitaus bessere Prognose aufwiesen und nur unter 2 % der Patienten innerhalb eines Monats einen plötzlichen Herztod oder einen akuten Myokardinfarkt erlitten (Hamm and Braunwald, 2000).

Tabelle 1. *Klassifikation der instabilen AP nach Braunwald (Braunwald, 1989)*

Schweregrad	
Klasse I	Neuaufreten einer schweren AP oder eine an Intensität zunehmenden AP (Keine Beschwerden in Ruhe)
Klasse II	AP in Ruhe innerhalb des letzten Monats, aber nicht innerhalb der letzten 48 Stunden (Subakute AP in Ruhe)
Klasse III	AP in Ruhe innerhalb der letzten 48 Stunden (Akute AP in Ruhe)

Klinische Umstände	
Klasse A	Sekundäre instabile AP, verursacht durch extrakardiale Erkrankungen
Klasse B	Primäre instabile AP in Abwesenheit extrakardialer Ursachen, die die Ischämie verstärken
Klasse C	Instabile AP innerhalb von zwei Wochen nach einem Myokardinfarkt

Therapieintensität, unter der die instabile AP auftritt	
Klasse 1	Instabile AP unter keiner oder lediglich minimaler antianginöser Therapie
Klasse 2	Instabile AP unter der Therapie einer chronisch stabilen AP
Klasse 3	Instabile AP unter maximalen Dosen antiischämischer Therapie

Anhand dieser Erkenntnisse geht aus dem Konsensdokument der Joint European Society of Cardiology und des American College of Cardiology Committee aus dem Jahr 2000 eine neue Definition des akuten Myokardinfarktes hervor, die besagt, dass jegliches (wenn auch gegebenenfalls sehr geringes) Ausmaß einer myokardialen Nekrose, die durch Ischämie ausgelöst wurde, als ein akuter Myokardinfarkt eingestuft werden soll (Alpert et al. 2000).

Als Kriterium gilt hierbei ein typisches Ansteigen und stufenweises Abfallen (Troponinwert) oder schnelleres Ansteigen und Abfallen (CK-Wert) biochemischer Marker einer myokardialen Nekrose gemeinsam mit zumindest einem der folgenden Beobachtungen:

1. Klinische Symptome einer Ischämie
2. Entwicklung pathologischer Q-Zacken im EKG
3. Typische EKG-Veränderungen, die eine Ischämie anzeigen, wie ST-Strecken-Hebungen oder ST-Strecken-Senkungen
4. Typische Zeichen während einer koronararteriellen Intervention wie beispielsweise der Koronarangioplastie

Dieses grundlegende Prinzip findet sich auch im Konsensdokument der European Society of Cardiology (ESC), des American College of Cardiology Foundation (ACCF), der American Heart Association (AHA) und der World Heart Federation (WHF) über die Definition des akuten Myokardinfarktes aus dem Jahr 2007 wieder (Thygesen et al. 2007). Hier wird das kardiale Troponin als bevorzugter Biomarker betont. Sein Anstieg und/ oder Abfall um mindestens einen Wert über der 99. Perzentile als obere Referenzgrenze soll gemeinsam mit mindestens einem weiteren der definierten Indikatoren einen akuten Myokardinfarkt anzeigen. Bei Patienten, die einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterzogen wurden, gilt dieser Wert als hinweisend für eine myokardiale Nekrose, wie auch bei Patienten, bei denen eine koronararterielle Bypassoperation durchgeführt wurde, sofern deren zuvor gemessene Troponinwerte im Referenzbereich lagen. Als definierende Grenze für einen Myokardinfarkt wird hierbei der dreifache Wert der 99. Perzentile als obere Referenzgrenze im Zuge der Koronarintervention festgelegt. Nach einer Bypassoperation soll der fünffache Wert der 99. Perzentile gemeinsam mit einem

weiteren Kriterium (neu aufgetretene Q-Zacken, neu aufgetretener Linksschenkelblock, angiographisch dokumentierte neue Okklusion oder bildlicher Nachweis des Verlustes vitalen Myokardgewebes) den akuten Myokardinfarkt anzeigen.

In Anbetracht der Entwicklung verbesserter und hochsensitiver Troponinassays, die es gemeinsam mit verbesserten bildgebenden Verfahren möglich machen, sehr geringe Mengen freigesetzter Troponinmengen zu detektieren, wurde das Konsensdokument der ESC/ ACCF/ AHA/ WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction dahingehend überarbeitet (Thygesen et al. 2012). So erhöhte sich die definierende Grenze eines PCI- bezogenen Myokardinfarktes auf den fünffachen Wert der 99. Perzentile bei Patienten mit Troponinwerten, die zuvor im Referenzbereich lagen. Bei bereits zuvor erhöhten Troponinwerten, stabil hohen oder fallenden Troponinwerten gilt eine Erhöhung von $> 20\%$ als Grenze für die Definition des AMI. Zusätzlich müssen in beiden Fällen entweder Ischämiesymptome, verdächtige EKG- Veränderungen, angiographisch nachgewiesene Komplikationen, der bildliche Nachweis des Verlustes vitalen Myokards, oder regionale Wandbewegungsstörungen bestehen. Nach einer Bypassoperation sollte ab einem zehnfachen Wert der 99. Perzentile bei Patienten ohne vorherige Troponinerhöhung die Diagnose eines akuten Myokardinfarktes gestellt werden. Auch hier muss zusätzlich entweder das Auftreten neuer pathologischer Q- Zacken dokumentiert sein oder ein neuer Linksschenkelblock, eine angiographisch dokumentierte neue Okklusion, bildlicher Nachweis des Verlustes vitalen Myokards oder eine regionale Wandbewegungsstörung vorhanden sein. Mit der verbesserten Möglichkeit immer kleinere Troponinmengen nachzuweisen, verbesserte sich auch die Möglichkeit, diese im Zusammenhang mit nicht-ischämischen myokardialen Schädigungen, wie sie bei Herzinsuffizienz, kardialen Trauma, Myokarditis, Arrhythmien, Nierenversagen, Sepsis, Pulmonalarterienembolie, oder vielen anderen Erkrankungen auftreten, nachzuweisen (Babuian and Jaffe, 2005).

Mittlerweile ist es durch immer niedriger werdende Detektionsgrenzen der Troponintests sogar möglich, bei einer Mehrzahl gesunder Probanden sehr geringe Mengen von Troponin im Blut nachzuweisen (Giannitsis et al. 2010b). Dies stellt einerseits bei grenzwertigen Ergebnissen eine größer gewordene Herausforderung

bei der Interpretation der Messergebnisse dar, die die Wichtigkeit des Zusammenspiels von Klinik, EKG, bildgebenden Verfahren und dem Troponinmessergebnis sowie die Beachtung von dessen Veränderung im zeitlichen Verlauf bei der Diagnosefindung des akuten Myokardinfarktes ausdrücklich betont.

1.3 Die Rolle und Dynamik kardialer Biomarker

Als eine spezialisierte Muskelzelle besteht der Kardiomyozyt aus Bündeln von Myofibrillen, die aus Myofilamenten zusammengesetzt sind. Der kontraktile Apparat, das Sarkomer, ist eine mikroanatomische Einheit, die wiederum aus dicken Filamenten (= Myosin) und dünnen Filamenten besteht, die aus den drei Proteinen Aktin, Tropomyosin und Troponin zusammengesetzt sind, während das Troponin wiederum aus drei eigenständigen Untereinheiten besteht. Dieser Troponinkomplex besteht aus dem Troponin C (cTNC), das die kalziumbindende Untereinheit darstellt, Troponin T (cTnT), das den Troponinkomplex an Tropomyosin und Aktin bindet und Troponin I (cTnI), das als inhibitorische Untereinheit eine Muskelkontraktion verhindert, ohne dass Kalzium an TNC gebunden ist (Parmacek and Solaro, 2004). Eine bildliche Darstellung zeigt Abbildung 3.

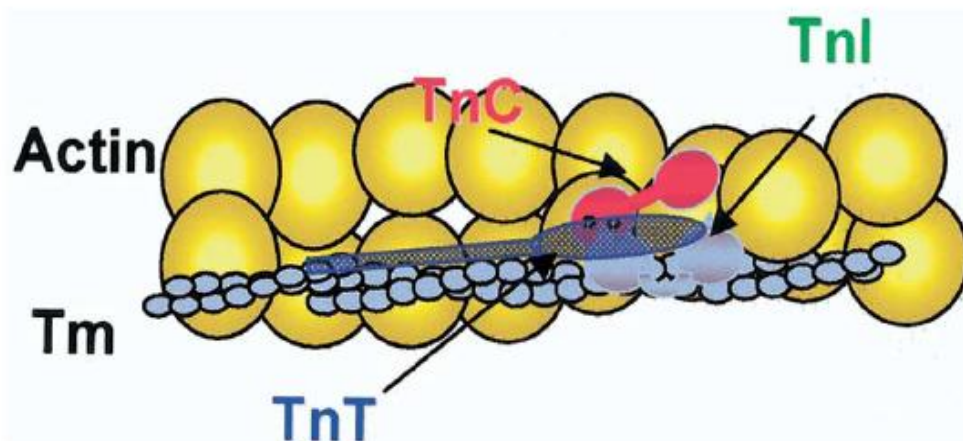


Abbildung 3. Schematische Darstellung des dünnen Filamentes kardialer Myofibrillen. Aktinmonomere polymerisieren zu einer Doppelhelix, die sich in longitudinaler Richtung um Myosin anordnet. Tropomyosin (Tm) ist ein zweisträngiges alpha-helikales Protein, das sich im Bereich der Furche der Aktindoppelhelix befindet. Jedem siebenten Aktinmonomer ist ein Troponinkomplex angelagert. TnC steht für Troponin C, TnI für Troponin I und TnT für Troponin T. (Parmacek and Solaro, 2004) (mit freundlicher Genehmigung von Elsevier)

Besteht ein Untergang myokardialer Zellen, werden Strukturproteine und andere intrazelluläre Makromoleküle als eine Folge der Schädigung der Membranbarriere in das Interstitium freigesetzt. Unter diese Biomarker fallen unter anderem TnT, TnI, CK, Myoglobin und die Laktatdehydrogenase (Morrow et al. 2007), welche man sich unter Berücksichtigung ihrer unterschiedlichen Sensitivität, Spezifität und Freisetzungskinetik durch deren Messung im Blut bei der Diagnosestellung einer myokardialen Ischämie zu Nutze machen kann.

Durch das Fehlen eines in jeder Hinsicht optimalen Biomarkers, der im Falle nicht vorhandener Veränderungen im EKG bei klinischer Präsentation hohe Sensitivität und Spezifität für die Diagnose des akuten Myokardinfarktes aufweist, früh nach dem Auftreten der Schmerzsymptomatik nachzuweisen ist und noch einige Tage nach dem Myokardinfarkt erhöht bleibt, beschrieben Wu et al 1999 die Dynamik der kardialen Biomarker Myoglobin, Kreatinkinase MB (CK- MB) und kardialem Troponin. Da zwischen dem Einsetzen der Schmerzsymptomatik und der klinischen Präsentation des Patienten unterschiedliche Zeiträume vergehen können, beschrieben Wu et al die Notwendigkeit der Verwendung von zwei verschiedenen Markern. So stellte zum einen Myoglobin einen Marker dar, der zwar unspezifisch ist, aber zuverlässig innerhalb der ersten zwei Stunden nach Schmerzbeginn im Blut anzusteigen beginnt und für sechs Stunden nachweisbar ist. Zum anderen dienen kardiales Troponin T (cTnT) sowie kardiales Troponin I (cTnI), die vier bis zwölf Stunden nach Schmerzbeginn ansteigen und bis zu vier bis zehn Tage lang nachweisbar sind als bestätigende Marker mit hoher Sensitivität und Spezifität für eine Myokardschädigung (Wu et al. 1999). Eine Darstellung des Anstiegs und Abfalls kardialer Biomarker im zeitlichen Verlauf zeigt Abbildung 4.

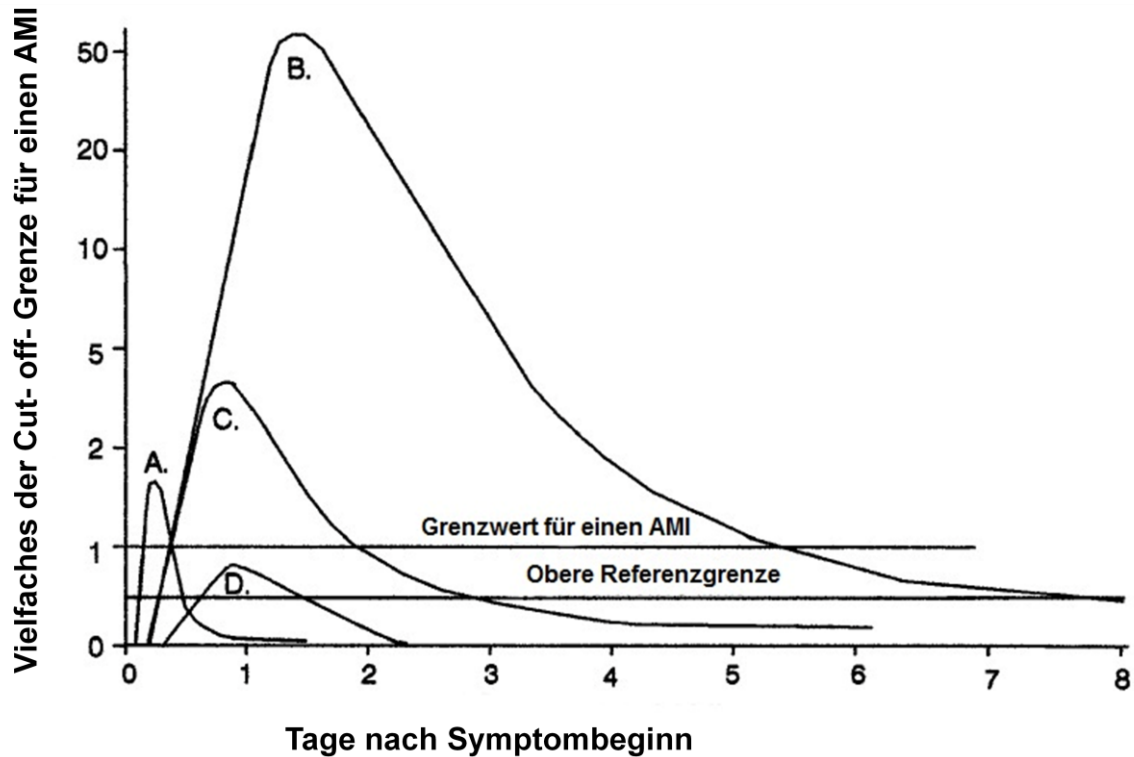


Abbildung 4. Graphische Darstellung des Anstiegs und Abfalls verschiedener kardialer Biomarker nach dem Auftreten eines akuten Myokardinfarktes in Abhängigkeit von der Zeit. (A) Früher Anstieg von Myoglobin und der CK- MB- Isoform; (B) Kardiales Troponin; (C) Anstieg der CK- MB; (D) Kardiales Troponin nach instabiler AP; 1,0 stellt den Cut- off- Wert der Konzentration für einen akuten Myokardinfarkt dar. (vgl. Wu et al. 1999) (mit freundlicher Genehmigung von American Association for Clinical Chemistry Inc.)

Durch die im Vergleich zu Myoglobin, Kreatinkinase (CK) und Kreatinkinase- MB (CK- MB) größere Sensitivität und Spezifität der kardialen Troponine erhielten diese bald einen zentralen Stellenwert im Zuge der Neudefinierung des akuten Myokardinfarktes und lösten die CK- MB- Bestimmung als bisherigen Goldstandard ab (Alpert et al. 2000). Die Bestimmung der CK- MB wird hierbei jedoch als beste Alternative bei fehlender Verfügbarkeit von Troponintests erwähnt. Marker wie die Gesamt- CK, Laktatdehydrogenase, Aspartat- Aminotransferase (AST) können unter diesen Umständen wegen ihrer geringen kardialen Spezifität im diagnostischen Algorithmus heutzutage verlassen werden (Morrow et al. 2007).

1.4 Einsatz hochsensitiver Troponinassays

Mit der Etablierung der Bestimmung des Troponins als wichtigsten Biomarker bei Verdacht auf ein myokardiales Infarktgeschehen wurden immer höhere Anforderungen an die Genauigkeit der Troponintests gestellt. Nach der neuesten Definition des Myokardinfarktes ist die 99. Perzentile als Cut-off-Wert für einen Myokardinfarkt bestimmt worden (Thygesen et al. 2012). Da die meisten konventionellen Assays zu wenig Präzision aufweisen und ein Großteil der Assays die 99. Perzentile einer normalen Referenzpopulation nicht definieren können, wurden hochsensitive Troponinassays entwickelt.

Giannitsis et al validierten einen hochsensitiven Troponintest mit einer analytischen Breite zwischen 3 und 10 000 ng/L, der im Gegensatz zu vorhergehenden Testgenerationen bei den meisten Probanden einer gesunden Referenzgruppe geringe Mengen zirkulierenden Troponins nachzuweisen vermag (Giannitsis et al. 2010b). Anhand dieser gesunden Referenzgruppe von 616 Personen wurde eine 99. Perzentile von 13,5 ng/L ermittelt, der Variationskoeffizient lag bei 9 %. Hiermit wurde nahezu 20 % mehr Patienten die Diagnose eines akuten Myokardinfarktes ohne Hebung der ST- Strecke zugeschrieben, einhergehend mit einer signifikant schnelleren Zeit bis zur Diagnosefindung. (Giannitsis et al. 2010a; Giannitsis et al. 2010b).

In einer Untersuchung nach Reichlin et al. zeigten vier sensitive Troponin T und I- Assays verglichen mit einem Standard- Assay eine signifikant höhere Genauigkeit, welche sowohl bei ST- Hebungsinfarkten, als auch bei Nicht- ST- Hebungsinfarkten zu beobachten war und in keiner Abhängigkeit zu Geschlecht, Alter oder der Nierenfunktion der untersuchten Personen stand (Reichlin et al. 2009). Diese Überlegenheit der hochsensitiven Assays wurde hier besonders deutlich in der frühen Zeit nach Symptombeginn beobachtet. Es zeigte sich hierbei, dass die kardialen Troponinwerte vor allem in der Anfangsphase bei Vorstellung der Patienten mit der späteren Diagnose einer instabilen AP wesentlich niedriger waren als bei den Patienten, bei denen später ein akuter Myokardinfarkt diagnostiziert wurde. Ebenso zeigten Keller et al., dass ein erhöhter Troponin I- Wert bei Patienten, die sich innerhalb von 3 Stunden nach Symptombeginn vorstellten, die höchste diagnostische Genauigkeit aufweist, mit einer nur unwesentlichen Steigerung bei Messung nach sechs oder 12 Stunden nach Symptombeginn (Keller et al. 2009). Als

obere Referenzgrenze für die Definition des akuten Myokardinfarktes wurde hierbei eine Konzentration von 0,04 ng/ml verwendet, verbunden mit einem Ansteigen oder Abfall von 30 % innerhalb der ersten sechs Stunden, wobei bereits jede unabhängige Erhöhung über diesen Wert mit einem erhöhten Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses in den ersten 30 Tagen verbunden war.

2 Zielsetzung der Studie

Trotz eines gemeinsam zugrunde liegenden Pathomechanismus der instabilen AP und des NSTEMI unterscheiden sie sich wesentlich in Hinsicht auf den Vorteil des Patienten durch eine früh invasive Strategie (Morrow et al. 2001) und ihrer Prognose (Fox et al. 2006; Ndrepepa et al. 2009). Dadurch ist eine frühzeitige Unterscheidung zwischen Patienten mit einer instabilen AP und einem NSTEMI ein entscheidender Schritt bei der Diagnosefindung von Patienten, die mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom ohne Hebung der ST- Strecke vorstellig werden. Kardiale Troponine sind hierbei ausgesprochen sensitive Marker einer myokardialen Schädigung und werden von aktuellen Leitlinien als die Biomarker der ersten Wahl für die Diagnosestellung eines akuten Myokardinfarktes empfohlen (Thygesen et al. 2012). Trotz des unumstrittenen diagnostischen und prognostischen Wertes kardialer Troponine, weisen die konventionellen Troponin Assays oft eine niedrige Sensitivität auf, besonders wenn diese früh nach Eintreten der Symptome gemessen werden, sodass bei einem großen Anteil der Patienten mit NSTEMI- ACS bei der Verwendung konventioneller Assays kein früher biochemischer Nachweis einer myokardialen Nekrose erfolgen kann (Hamm et al. 1999; Morrow et al. 2001; James et al. 2003). Demnach erfolgte durch die Einführung der hochsensitiven Troponin Assays eine Verbesserung der frühen Diagnosestellung eines akuten Myokardinfarktes (Keller et al. 2009, Giannitsis et al. 2010a). Dennoch ist der Effekt hochsensitiver Troponin Assays auf die Risikoabschätzung von Patienten mit einem NSTEMI- ACS bisher nicht bekannt.

In der vorliegenden Arbeit erfolgte ein direkter Vergleich von konventionellem Troponin T und hochsensitivem Troponin T Assay bei einer Reihe von Patienten mit einem NSTEMI- ACS bei denen der Troponin T Wert parallel mit einem konventionellen und einem hochsensitiven Assay aus derselben Plasmaprobe gemessen wurde. Hierbei gilt ein besonderes Augenmerk der Verschiebung der Diagnose von einer instabilen AP in Richtung NSTEMI durch die Verwendung des hochsensitiven Assays, sowie der Einschätzung der Prognose dieser Gruppe neu klassifizierten Patienten.

3 Methoden

3.1 Patienten

Zwischen Januar 2005 und Februar 2006 wurden Plasmaproben von 1975 konsekutiven Patienten gesammelt, die mit Symptomen einer Koronaren Herzkrankheit (KHK) vorstellig waren und sich einer Koronarangiographie mit gegebenenfalls indizierter Revaskularisationstherapie unterzogen haben.

Davon wurden 447 Patienten mit instabiler AP und akutem NSTEMI in die Studie eingeschlossen. Patienten, bei denen eine KHK ausgeschlossen wurde (412 Patienten), eine stabile AP festgestellt wurde (904 Patienten), oder ein STEMI bestand (212 Patienten), wurden von der Studie ausgeschlossen. Patienten mit Zustand nach Stentthrombose, einem Myokardinfarkt in den vergangenen 30 Tagen, einem Schlaganfall in den vergangenen 3 Monaten, sowie Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung, einer Aortendissektion, bekannter maligner Erkrankung und schwangere Frauen wurden von der Studie ausgeschlossen.

Allen Patienten wurde vor jeglicher Art von Intervention im Zuge der Koronarangiographie während der Katheterisierung eine Blutprobe entnommen, aus welcher das kardiale TnT mit dem konventionellen (cTnT) und dem hochsensitiven (hsTnT) Assay bestimmt wurde.

3.2 Ethische Aspekte

Die Studie wurde gemäß den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der zuständigen Ethikkommission genehmigt.

Alle Patienten willigten in Form einer schriftlichen Einverständniserklärung zur Entnahme der Blutplasmaprobe und der Bestimmung des prognostischen Wertes der Biomarker ein.

Die Testsätze zur Bestimmung des hochsensitiven Troponin T Wertes wurden von Roche Diagnostics zur Verfügung gestellt. Dies hatte keinerlei Einfluss auf Studiendesign oder Konzeption, die Analyse der Daten oder die Verfassung der Arbeit.

3.3 Diagnostische Kriterien und Definitionen

Die Diagnosestellung eines akuten NSTEMI erfolgte durch die Braunwald Kriterien für die Klassifikation einer instabilen AP (Hamm and Braunwald, 2000), das Vorhandensein von Brustschmerzen in Ruhe, elektrokardiographischen Nachweis einer myokardialen Ischämie (Veränderungen der ST- Strecke und/ oder Veränderungen der T- Welle, ausgenommen ST- Streckenhebungen), durch die ordnungsgemäße Messung von kardialem Troponin T oder der CK- MB zum Zeitpunkt der initialen Diagnosestellung, oder durch den Nachweis einer kritischen Verengung oder einer Zielläsion im Rahmen der Koronarangiographie.

Die Behandlungsstrategie von Patienten mit NSTEMI bestand in der angiographischen Untersuchung und PCI innerhalb der ersten sechs Stunden nach Hospitalisierung.

Zum Zeitpunkt der initialen Diagnosestellung, die abgesehen von der Bestimmung kardialer Biomarker auch die angiographische Bestätigung eines vorliegenden Akuten Koronarsyndroms erforderte, war der hsTnT Assay jedoch nicht verfügbar. Messungen des cTnT zur initialen Diagnosestellung erfolgten mit dem Roche Diagnostics Assay der vierten Generation, wurden jedoch ebenso nicht zur Durchführung dieser Studie herangezogen. Stattdessen wurden zum Zweck der Studie zusätzlich Plasmaproben gesammelt, mit denen die Diagnose eines NSTEMI durch die Bestimmung von cTnT und hsTnT Werten überprüft wurde.

Dabei galt als Kriterium für die Diagnose eines NSTEMI entweder die Erhöhung des cTnT über die 99. Perzentile ($cTnT > 0,01 \mu\text{g/L}$) oder des hsTnT über die 99. Perzentile ($hsTnT > 0,014 \mu\text{g/L}$). Diejenigen Patienten, bei denen ein NSTEMI nur über die Bestimmung des hsTnT Wertes diagnostiziert werden konnte, nicht aber über die Messung des cTnT Wertes, werden als „reklassifizierte“ Patienten bezeichnet.

Grundsätzlich wurde bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten die koronare Herzerkrankung angiographisch nachgewiesen. Dabei galt für die angiographische Diagnose der Nachweis einer Koronarstenose mit einer Lumeneinengung $\geq 75\%$ bei mindestens einer der drei Hauptkoronararterien.

Als Zielläsion wurden das Vorhandensein eines akuten Verschlusses, intraluminale Füllungsdefekte (oder Thromben), ulzerierte Plaques mit kontrastmittelgefüllten Aussackungen, die bis in den Plaque hervorragen (mit oder ohne verzögerte

Kontrastmittelauswaschung), extraluminale Kontrastmittelanreicherungen, Gefäßdissektionen oder intraluminale Klappen beschrieben. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde anhand von linksventrikulären Angiogrammen anhand der Flächen-Längen-Methode gemessen. Die perkutanen Koronarinterventionen (PCI) (durchgeführt bei 418 Patienten, 93,5 %) und die Versorgung der Patienten vor und nach der Intervention wurden nach Standardkriterien durchgeführt. Von den Patienten, die sich einer PCI unterzogen haben, wurden bei 385 Patienten (86 %) Stents eingesetzt. Die antithrombozytäre Therapie bestand in der Gabe von Clopidogrel (600 mg als Loading Dosis, gefolgt von 75 mg täglich für einen Zeitraum von mindestens vier Wochen bis zu einem Jahr) und Aspirin (200 mg täglich lebenslänglich).

Der Grad einer Herzinsuffizienz wurde nach den Kriterien der New York Heart Association (NYHA) eingestuft, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) anhand der Serumkreatininwerte bei der Aufnahme nach der Cockcroft- Gault- Formel (Cockcroft and Gault, 1976) abgeschätzt.

3.4 Biochemische Messungen

Die gesammelten Blutproben wurden in Röhrchen mit Lithium- Heparinat als Antikoagulans aufbewahrt und innerhalb von 30 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert. Der Plasmaüberstand wurde sofort getrennt und bis zur Analyse bei - 80° C tiefgefroren.

Die quantitative Bestimmung der Plasmakonzentration des kardialen TnT erfolgte mit dem Elecsys®/ cobas e™ Enzymimmunoassay der vierten Generation (mit einer Nachweisgrenze bei 0,01 µg/L, 99. Perzentile < 0,01 µg/L und einem Variationskoeffizienten von 10 % bei 0,03 µg/L) und dem hochsensitiven Assay (mit einer Nachweisgrenze von 0,003 µg/L, 99. Perzentile bei 0,014 µg/L und einem Variationskoeffizienten ≤ 10 % bei 0,013 µg/L) mit einem cobas e 411 Immunoanalyzer basierend auf der Elektrochemilumineszenztechnologie (Roche Diagnostics, Mannheim/ Deutschland). Die Messungen erfolgten nach Anweisungen des Herstellers.

Die Bestimmung von cTnT und hsTnT wurde parallel durch die Verwendung der gleichen Plasmaprobe durchgeführt.

In einer Studie zur analytischen Validierung des hsTnT wurde anhand einer gesunden Referenzpopulation (n= 616) der Wert 0,0135 µg/L als obere Referenzgrenze bestimmt. (Giannitsis et al. 2010b)

Werte des C- reaktiven Proteins (CRP) wurden mit einem cobas INTEGRA 800™ Analyser (Roche Diagnostics) gemessen. Hierbei liegt die untere Nachweisgrenze bei 0,71 mg/L, die obere Referenzgrenze beträgt bei gesunden Erwachsenen 5 mg/L.

3.5 Follow- up

Als primärer Endpunkt galt die Gesamtmortalität. Das klinische Ergebnis wurde 60 Tage und vier Jahre nach der Intervention bestimmt. Als sekundäre Endpunkte galten die kardiovaskulär bedingte Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, das Auftreten eines Schlaganfalls oder eine erneut notwendige Revaskularisationstherapie.

Informationen über Todesfälle wurden über Krankenakten, Todesbescheinigungen oder Telefonate mit Verwandten der Patienten oder dem behandelnden Arzt gewonnen.

Telefonische Follow- ups erfolgten zumindest in jährlichen Abständen. Dabei wurden Patienten, die kardiale Beschwerden angaben, einer eingehenden klinischen, elektrokardiographischen und laborchemischen Untersuchung unterzogen.

Die Erhebung der Baseline Daten, Follow- up- Informationen und Beurteilung von Adverse Events erfolgte verblindet hinsichtlich der klinischen Diagnose und der jeweiligen TnT Werte.

3.6 Statistische Analyse

Daten sind als Mediane (Interquartilsabstand) oder Zahlen (Prozentwerte) dargestellt. Die Verteilung der Daten wurde mit dem Einstichproben- Kolmogorov- Smirnov Test analysiert. Kategorische Daten wurden mit dem Chi- Quadrat- Test, kontinuierliche Daten mit schiefer Verteilung mit dem Kruskal- Wallis- Test verglichen. Überlebensanalysen wurden anhand der Kaplan- Meier- Methode durchgeführt, Unterschiede im Überleben wurden mit dem Log- rank- Test verglichen.

Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurven wurden angefertigt und die Flächen unter den Kurven (AUC) von cTnT und hsTnT wurden bestimmt. Unterschiede zwischen diesen wurden hinsichtlich ihrer statistischen Signifikanz nach der Methode von DeLong et al (DeLong et al. 1988) abgeschätzt.

Es wurden univariate und multivariate Cox Proportional- Hazards- Modelle verwendet um die Assoziation zwischen konventionellem und hochsensitivem Troponin T und der 4- Jahres- Mortalität abzuschätzen. Dabei wurden adjustierte und nicht adjustierte Hazard Ratios mit Konfidenzintervallen von 95 % berechnet.

Zu Beginn wurden alle Variablen aus Tabelle 2 in das univariate Cox Proportional- Hazards- Modell eingegeben. Basierend auf den Variablen, die aus dem univariaten Modell als signifikant hervorgingen ($P < 0,05$), wurde ein multivariates Modell konstruiert. Konventionelles TnT und hochsensitives TnT wurde bei den jeweiligen Cut- off- Werten von 0,01 $\mu\text{g/L}$ bzw. 0,014 $\mu\text{g/L}$ dichotomisiert. Die Annahmen nach dem Cox Proportional- Hazards- Modell wurden mit der Methode nach Grambsch und Therneau (GRAMBSCH and THERNEAU, 1994) überprüft und in allen angewendeten Fällen bestätigt. Die diskriminatorische Stärke des Modells hinsichtlich der Mortalität mit und ohne Einbeziehung der cTnT und hsTnT Werte wurde durch Berechnung des „Integrated discrimination improvement“ (IDI) nach Pencina et al (Pencina et al. 2008) beurteilt.

Alle Analysen wurden mithilfe der Software S- plus statistical package (S- PLUS, Insightful Corp., Seattle, Washington) durchgeführt. Die Tests wurden zweiseitig überprüft und es wurden P- Werte kleiner als 0,05 als statistisch signifikant angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Ethische Aspekte

Die Studie schloss eine konsekutive Folge von 447 Patienten mit einem NSTEMI-ACS ein. Basierend auf einem Cut-off-Wert von 0,01 µg/L für das cTnT Assay (entspricht der 99. Perzentile bzw. der oberen Referenzgrenze) wiesen 246 Patienten (55,0 %) einen cTnT Wert $\leq 0,01$ µg/L auf und wurden somit als Patienten mit einer Instabilen AP eingestuft. Bei 201 Patienten (45,0 %) wurde ein cTnT Wert $> 0,01$ µg/L gemessen, diese galten als Patienten mit einem NSTEMI. Nach einem Cut-off-Wert von 0,014 µg/L für das hsTnT Assay (entspricht der 99. Perzentile bzw. der oberen Referenzgrenze) wurden 179 (40,0 %) Patienten mit der Diagnose einer Instabilen AP eingestuft, 268 Patienten (60,0 %) hatten hiernach einen NSTEMI. Somit erfolgte bei 67 Patienten (15,0 %) der gesamten Patientenanzahl bzw. 27,2 % der Patienten mit einer Instabilen AP (nach cTnT Kriterien) eine Reklassifizierung von Instabiler AP zu NSTEMI aufgrund der Verwendung des hsTnT Cut-offs von 0,014 µg/L anstatt des cTnT Cut-offs von 0,01 µg/L.

Die Anzahl der Patienten mit einem NSTEMI stieg dabei um 33 % (von 201 auf 268 Patienten). Durch die kombinierte Messung der cTnT und hsTnT Werte wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: Patienten mit einem cTnT $\leq 0,01$ µg/L und hsTnT $\leq 0,014$ µg/L (179 Patienten, 40,0 %), Patienten mit einem cTnT $\leq 0,01$ µg/L und hsTnT $> 0,014$ µg/L (67 Patienten, 15,0 %) und Patienten mit einem cTnT $> 0,01$ µg/L und einem hsTnT $> 0,014$ µg/L (201 Patienten, 45,0 %). Es gab keinen Patienten, bei dem ein cTnT-Wert $> 0,01$ µg/L und gleichzeitig ein hsTnT-Wert $< 0,014$ µg/L gemessen wurde. Eine Darstellung dieser Gruppen zeigt Abbildung 5.

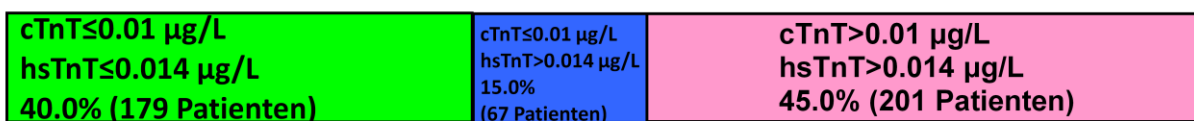
Konventionelles TnT



Hochsensitives TnT



Konventionelles und hochsensitives TnT



- Instabile AP
- NSTEMI
- Reklassifizierte Patienten (von Instabiler AP zu NSTEMI)

Abbildung 5. *Klassifikation der Patienten nach ihren cTnT und hsTnT- Werten.*

Baseline Charakteristika der Patienten sind in Tabelle 2 angeführt. Es bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Alters, des Anteils an Patienten mit Diabetes Mellitus, des Bestehens einer Hypercholesterinämie, der NYHA Klassifikation, der Höhe des CRP- Wertes, der glomerulären Filtrationsrate, der Ausdehnung der koronaren Herzkrankheit und der linksventrikulären Auswurffraktion. Tabelle 3 zeigt, dass keine Unterschiede hinsichtlich der intrahospital erhaltenen Therapie oder der bei Entlassung verschriebenen Therapie bestanden.

Tabelle 2. *Baseline Charakteristika der drei nach den Werten von konventionellem und hochsensitivem Troponin T definierten Gruppen*

	cTnT≤0,01 µg/L hsTnT≤0,014 µg/L (n=179)	cTnT≤0,01 µg/L hsTnT>0,014 µg/L (n=67)	cTnT>0,01 µg/L hsTnT>0,014 µg/L (n=201)	P-Wert
cTnT, µg/L	< 0,01	< 0,01	0,11 [0,05-0,35]	< 0,001
hsTnT, µg/L	0,007 [0,004-0,010]	0,021 [0,018-0,027]	0,138 [0,066-0,333]	< 0,001
Alter (Jahre)	66,8 [57,9-71,8]	72,2 [64,9-76,4]	71,8 [62,9-78,5]	< 0,001
Frauen	43 (24,0)	21 (31,3)	62 (30,8)	0,277
Diabetes Mellitus	37 (20,7)	22 (32,8)	65 (32,3)	0,024
Arterielle Hypertonie	112 (62,6)	48 (71,6)	120 (59,7)	0,216
BMI (kg/m ²)	27,1 [24,6-29,3]	27,8 [24,6-30,3]	26,3 [24,4-29,4]	0,237
Hypercholesterinämie	134 (74,9)	39 (58,2)	132 (65,7)	0,025
Raucher	27 (15,1)	7 (1,1)	40 (19,9)	0,112
Vorangegangener Myokardinfarkt	57 (31,8)	29 (43,3)	68 (33,8)	0,236
Vorangegangene Bypass-OP	30 (16,8)	15 (22,4)	27 (13,4)	0,214
NYHA Klassifizierung				< 0,001
I	114 (63,7)	33 (49,2)	89 (44,3)	
II	60 (33,5)	27 (40,3)	82 (40,8)	
III	5 (2,8)	6 (9,0)	22 (11,0)	
IV	0 (0)	1 (1,5)	8 (3,9)	
Vorhofflimmern	7 (3,9)	3 (4,5)	20 (10,0)	0,104
CRP, mg/L	1,96 [0,99-5,26]	4,22 [1,35-11,10]	8,38 [1,94-17,20]	< 0,001
GFR, ml/min	85,8 [72,0-110,3]	66,2 [50,4-99,1]	68,4 [50,1-85,3]	< 0,001
Ausdehnung der KHK				< 0,001
1-Gefäß-Erkrankung	42 (23,5)	5 (7,5)	24 (11,9)	
2-Gefäß-Erkrankung	43 (24,0)	13 (19,4)	64 (31,8)	
3-Gefäß-Erkrankung	94 (52,5)	49 (73,1)	113 (56,3)	
Mehr-Gefäß-Erkrankung	137 (76,5)	62 (92,5)	177 (88,1%)	0,001
LVEF (%)	59,0 [52,0-65,0]	55,0 [43,0-60,0]	52,0 [40,0-60,0]	< 0,001

Die Daten sind als Median [Interquartilenabstand] oder als Anzahl (Prozent) angegeben. NYHA steht für New York Heart Association, cTnT für konventionelles Troponin T und hsTnT für hochsensitives Troponin T.

Tabelle 3. Therapie der nach den Werten von konventionellem und hochsensitivem Troponin T definierten Gruppen

	cTnT≤0,01 µg/L hsTnT≤0,014 µg/L (n=179)	cTnT≤0,01 µg/L hsTnT>0,014 µg/L (n=67)	cTnT>0,01 µg/L hsTnT>0,014 µg/L (n=201)	P-Wert
Art der Intervention				0,06
- PCI	172 (96,1)	62 (92,5)	184 (91,5)	
- CABG	4 (2,2)	5 (7,5)	7 (3,5)	
- Konservative Therapie	3 (1,7)	0 (0,0)	10 (5,0)	
Medikamente bei Entlassung				
Coumadin	8 (4,5)	2 (3,0)	10 (5,0)	0,792
Aspirin	179 (100)	66 (98,5)	200 (99,5)	0,292
Thienopyridine	179 (100)	65 (97,0)	197 (98,0)	0,108
Beta-Blocker	176 (98,3)	64 (95,5)	194 (96,5)	0,41
ACE Hemmer oder Angiotensin II Rezeptor Blocker	173 (96,6)	62 (92,5)	194 (96,5)	0,299
Statine	174 (97,2)	63 (94,0)	189 (94,0)	0,298
Nitrate	6 (3,3)	3 (4,5)	3 (1,5)	0,329

Die Daten sind als Patientenanzahl angegeben, die Werte in Klammern entsprechen Prozentangaben. PCI steht für perkutane Koronarintervention, CABG für koronararterielle Bypassoperation, ACE für Angiotensin konvertierendes Enzym, cTnT für konventionelles Troponin T und hsTnT für hochsensitives Troponin T.

4.2 Klinisches Ergebnis nach 60 Tagen

Innerhalb der ersten 60 Tage nach der Intervention traten drei Todesfälle auf: Kein Todesfall in der Gruppe mit einem cTnT $\leq 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $\leq 0,014 \mu\text{g/L}$, ein Toter in der Gruppe mit einem cTnT $\leq 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $> 0,014 \mu\text{g/L}$ und zwei Todesfälle in der Gruppe mit einem cTnT $> 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $> 0,014 \mu\text{g/L}$ (P= 0,335).

Ein nicht tödlicher Myokardinfarkt ereignete sich bei 12 Patienten: Bei fünf Patienten (2,5%) in der Gruppe mit einem cTnT $\leq 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $\leq 0,014 \mu\text{g/L}$, bei zwei Patienten (3,0 %) in der Gruppe mit einem cTnT $\leq 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $> 0,014 \mu\text{g/L}$ und bei fünf Patienten (2,8 %) in der Gruppe mit einem cTnT $> 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $> 0,014 \mu\text{g/L}$ (P= 0,965).

Eine erneute Revaskularisation war bei 47 Patienten erforderlich: Bei 15 Patienten (12,5 %) in der Gruppe mit einem cTnT $\leq 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $\leq 0,014 \mu\text{g/L}$, bei sieben Patienten (10,7 %) in der Gruppe mit einem cTnT $\leq 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $> 0,014 \mu\text{g/L}$ und bei 25 Patienten (8,5 %) in der Gruppe mit einem cTnT $> 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $> 0,014 \mu\text{g/L}$ (P= 0,453).

Es traten vier Schlaganfälle in der Gruppe mit einem cTnT $> 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $> 0,014 \mu\text{g/L}$ auf.

4.3 Klinisches Ergebnis nach vier Jahren

Das 4- Jahres- Follow- up konnte bei 414 Patienten vollständig durchgeführt werden (92,6 %). Bei 33 Patienten war das Follow- up unvollständig, hier lag der Median der Follow- ups [Interquartilsabstand] bei 41,0 [13,4 bis 44,5] Monaten.

Während diesem Zeitraum traten insgesamt 72 Todesfälle auf, die sich wie folgt verteilten: Neun Todesfälle gab es unter den 179 Patienten mit einem cTnT- Wert $\leq 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $\leq 0,014 \mu\text{g/L}$, 16 Todesfälle unter den 67 Patienten mit einem cTnT- Wert $\leq 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $> 0,014 \mu\text{g/L}$ und 47 Todesfälle unter den 201 Patienten mit einem cTnT- Wert $> 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $> 0,014 \mu\text{g/L}$.

Kaplan- Meier- Werte der Mortalität sind 5,2 %, 25,1 % und 23,6 %.

Vergleicht man die Gruppe mit einem cTnT- Wert $> 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $> 0,014 \mu\text{g/L}$ mit der Gruppe mit einem cTnT- Wert $\leq 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $\leq 0,014 \mu\text{g/L}$,

ergibt sich eine Odds Ratio [OR] von 5,76 (95 % Konfidenzintervall [CI] von 2,73 bis 12,15) mit einem P- Wert < 0,001. (Abbildung 6)

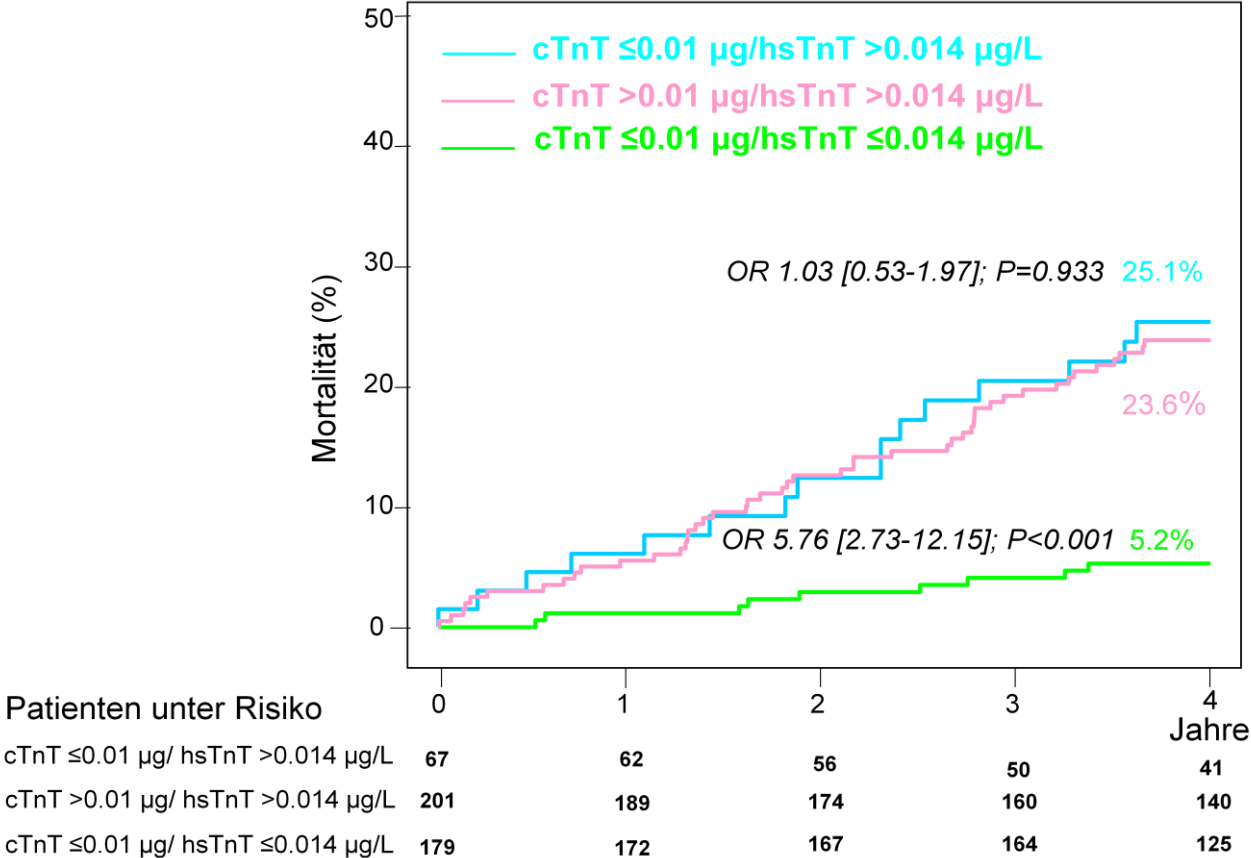


Abbildung 6. Kaplan- Meier- Kurven für die 4- Jahres- Mortalität. cTnT steht für konventionelles Troponin T, hsTnT steht für hochsensitives Troponin T.

Beim Vergleich der Gruppe mit einem cTnT- Wert $\leq 0,01 \mu\text{g/L}$ und einem hsTnT $> 0,014 \mu\text{g/L}$ und der Gruppe, in der das cTnT $> 0,01 \mu\text{g/L}$ und das hsTnT $> 0,014 \mu\text{g/L}$ erhöht war, wurde kein Unterschied im Überleben beobachtet (OR= 1,03, 95 % CI 0,53 - 1,97; P= 0,933; (Abbildung 7)

Bei 48 Todesfällen war eine kardiale Ursache zu verzeichnen. Diese teilten sich wie folgt auf: In der Gruppe der Patienten mit einem cTnT- Wert $\leq 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $\leq 0,014 \mu\text{g/L}$ gab es drei Todesfälle, 11 Tote fallen in die Gruppe der Patienten mit einem cTnT- Wert $\leq 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $> 0,014 \mu\text{g/L}$ und 34 Todesfälle sind der Gruppe von Patienten mit einem cTnT- Wert $> 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $> 0,014 \mu\text{g/L}$ zuzurechnen. Kaplan- Meier- Werte der Mortalität sind 1,2%, 17,7% und 18,1%. Vergleicht man die Gruppe mit einem cTnT- Wert $> 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $> 0,014 \mu\text{g/L}$ mit der Gruppe mit einem cTnT- Wert $\leq 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $\leq 0,014 \mu\text{g/L}$, zeigt sich eine OR von 11,94 (95 % CI 3,6 - 39,33; P < 0,001).

Es gab keine Unterschiede hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität zwischen der Gruppe mit einem cTnT- Wert $> 0,01 \mu\text{g/L}$ und einem hsTnT $> 0,014 \mu\text{g/L}$ und der Gruppe mit einem cTnT- Wert $\leq 0,01 \mu\text{g/L}$ und einem hsTnT $> 0,014 \mu\text{g/L}$ (OR= 1,04, 95 % CI 0,49 - 2,18; P= 0,925)

Zwischen allen Gruppen gab es keine Unterschiede hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines nicht tödlichen Myokardinfarktes oder Schlaganfalls: Es gab neun Infarkte (3,4 %) in der Gruppe der Patienten mit einem cTnT- Wert $\leq 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $\leq 0,014 \mu\text{g/L}$, zwei Infarkte (3,0 %) in der Gruppe mit einem cTnT- Wert $\leq 0,01 \mu\text{g/L}$ und einem hsTnT $> 0,014 \mu\text{g/L}$ und sechs (4,7 %) Infarkte in der Gruppe mit einem cTnT- Wert $> 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $> 0,014 \mu\text{g/L}$ (P= 0,801). Ein Schlaganfall (0,6 %) war in der Gruppe der Patienten mit einem cTnT- Wert $\leq 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $\leq 0,014 \mu\text{g/L}$ zu verzeichnen, ein weiterer Schlaganfall (1,5 %) in der Gruppe der Patienten mit einem cTnT- Wert $\leq 0,01 \mu\text{g/L}$ und einem hsTnT $> 0,014 \mu\text{g/L}$ und sechs Schlaganfälle (3 %) in der Gruppe der Patienten mit einem cTnT- Wert $> 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $> 0,014 \mu\text{g/L}$ (P= 0,204).

Bei 157 Patienten war eine erneute Revaskularisationstherapie erforderlich: 67 Patienten (36,1 %) stammten aus der Gruppe mit einem cTnT- Wert $\leq 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $\leq 0,014 \mu\text{g/L}$, 22 Patienten (35,7 %) aus der Gruppe mit einem cTnT- Wert $\leq 0,01 \mu\text{g/L}$ und einem hsTnT $> 0,014 \mu\text{g/L}$ und 68 Patienten (39,1 %) aus der Gruppe mit einem cTnT- Wert $> 0,01 \mu\text{g/L}$ und hsTnT $> 0,014 \mu\text{g/L}$ (P= 0,866).

Korrelate der 4- Jahres- Mortalität wurden durch die Verwendung von univariaten und multivariaten Cox Proportional- Hazards- Modellen identifiziert. Als Prädiktoren der 4- Jahres- Mortalität gelten nach dem univariaten Modell die cTnT und hsTnT- Werte, das Alter, das Bestehen eines Diabetes mellitus, Vorhofflimmerns, ein vorangegangener Myokardinfarkt, der Einstufungsgrad nach NYHA, die glomeruläre Filtrationsrate, die Höhe des CRP- Wertes und die linksventrikuläre Auswurfraction (Tabelle 4).

Nach dem multivariaten Cox Proportional- Hazards- Modell stellten sich folgende Parameter als unabhängige Korrelate der 4- Jahres- Mortalität heraus: Der hsTnT- Wert (Hazard Ratio [HR]= 2,59, 95 % CI 1,22 - 5,50; P= 0,013 für hsTnT > 0,014 µg/L versus hsTnT ≤ 0,014 µg/L), das Alter (HR= 1,71, 95 % CI 1,21 - 2,41; P= 0,002 bei einem Alterszunahme von zehn Jahren), das Vorliegen eines Diabetes Mellitus (HR= 1,71, 95 % CI 1,07 - 2,73; P= 0,026) und die linksventrikuläre Auswurfraction (HR= 1,26, 95 % CI 1,02 - 1,54; P= 0,029 bei einem Abfall der LVEF um 10 %).

In einem separaten Cox Proportional- Hazards- Modell, bei dem der cTnT- Wert anstelle des hsTnT- Wertes verwendet worden ist, zeigte sich, dass der cTnT- Wert nicht als unabhängiger Faktor mit der 4- Jahres- Mortalität assoziiert ist (HR= 1,13, 95 % CI 0,68 - 2,01; P= 0,529 für cTnT > 0,01 µg/L versus cTnT ≤ 0,01 µg/L).

Tabelle 4. Prädiktoren der 4- Jahres- Mortalität (hergeleitet vom univariaten Cox Proportional- Hazards- Modell)

	Unangepasste Hazard Ratio [95% Konfidenzintervall]
Konventionelles Troponin T (Anstieg von 1 U nach logarithmischer Skala)	1,19 [1,09-1,30]
Hochsensitives Troponin T (Anstieg von 1 U nach logarithmischer Skala)	1,23 [1,13-1,34]
Alter (Alterszunahme von 10 Jahren)	2,25 [1,73-2,93]
Diabetes Mellitus	2,26 [1,42-3,60]
Vorhofflimmern	2,53 [1,30-4,94]
Vorangegangener Myokardinfarkt	1,94 [1,22-3,08]
New York Heart Association Klasse (Anstieg um 1 Klasse)	1,92 [1,47-2,50]
Glomeruläre Filtrationsrate (Abfall um 30ml)	2,43 [1,78-3,22]
C-reaktives Protein (Anstieg um 2 mg/L)	1,02 [1,00-1,03]
Linksventrikuläre Auswurf fraktion (Abfall um 10%)	1,54 [1,32-1,79]

4.4 Vorhersagegenauigkeit und Trennschärfe

Um die Vorhersagegenauigkeit der TnT Werte mit dem konventionellen und dem hochsensitiven Assay hinsichtlich der Mortalität zu bestimmen, wurde die Fläche unter der Receiver Operating Characteristic- Kurve (ROC- Kurve) mit einem Konfidenzintervall von 95 % herangezogen.

Die Fläche unter der ROC- Kurve war 0,639 [0,577 - 0,707] für das cTnT und 0,691 [0,629 - 0,753] für das hsTnT (P= 0,004). Diese signifikant bessere Vorhersagegenauigkeit des hsTnT Wertes hinsichtlich der 4- Jahres- Mortalität ist in Abbildung 7 dargestellt.

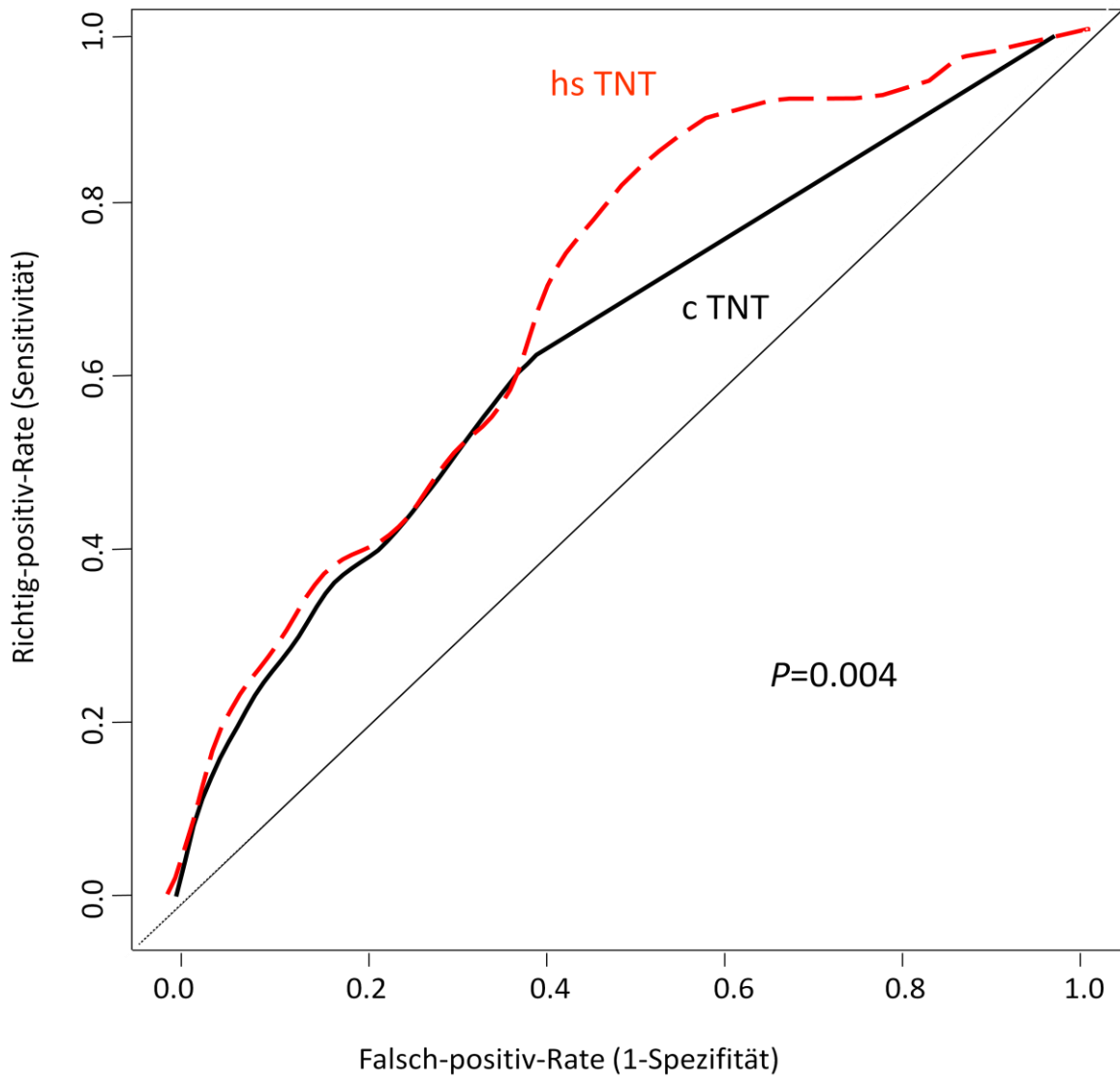


Abbildung 7. Receiver Operating Characteristic- Kurven von konventionellem und hochsensitivem Troponin T im Hinblick auf die 4- Jahres- Mortalität.

Dabei überlappen sich die ROC Kurven zwar teilweise, was eine ähnliche Vorhersagegenauigkeit für beide Assays bedeuten würde, dennoch sieht man, dass sich der Verlauf der beiden Kurven in der oberen Hälfte deutlich voneinander trennt, was eine Überlegenheit des hsTnT- Assays besonders bei den Patienten bedeutet, bei denen mit dem konventionellen Assay kein erhöhter TnT- Wert nachgewiesen werden konnte.

Durch das Hinzuziehen des hsTnT zu dem multivariaten Modell konnte eine signifikante Verbesserung der Trennschärfe im Bezug auf die Vorhersage der 4-Jahres- Mortalität erreicht werden. (Absoluter IDI Wert= 0,0169, relativer IDI Wert= 8,2 %; P= 0,005).

5 Diskussion

Die wichtigsten Resultate dieser Untersuchung können folgendermaßen zusammengefasst werden:

1) In einer konsekutiven Folge von Patienten mit einem NSTEMI-ACS führt die Verwendung der 99. Perzentile des hsTnT als diagnostischen Cut-off-Wert anstelle der 99. Perzentile des cTnT-Assays zu einer Reklassifikation von 15 % der Patienten mit einer instabilen AP zu einem NSTEMI. Somit führte die Verwendung des hsTnT-Assays verglichen mit der Verwendung des cTnT-Assays zu einer wesentlichen Vergrößerung (von 33 %) des Anteils an Patienten mit einem NSTEMI unter den Patienten mit einem NSTEMI-ACS.

2) Bei dem Anteil an Patienten, die durch die Verwendung des hsTnT-Assays von instabiler AP zu NSTEMI reklassifiziert wurden, konnte über den gesamten Follow-up-Zeitraum hinweg verglichen mit der Gruppe, bei der ein NSTEMI über beide Assays diagnostiziert wurde, kein Unterschied im Langzeitüberleben festgestellt werden.

3) Der größte Vorteil des hsTnT-Assays im Bezug auf die Verbesserung der Vorhersage einer Prognose besteht darin, dass TnT-Konzentrationen in einer Größenordnung gemessen werden können, in der der cTnT-Assay nicht sensitiv ist und somit keine prognostische Informationen liefern kann.

In einer Studie von Januzzi et al. in der ein vorkommerzieller hsTnT-Assay verwendet und die Diagnose einer koronaren Herzerkrankung durch 64-zeilige Computertomographie der Koronararterien bestätigt wurde, konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, die mit Brustschmerzen vorstellig waren, durch die Verwendung des hsTnT-Assays um 27 % mehr akute Koronarsyndrome nachgewiesen werden konnten. Des Weiteren hatten Patienten, bei denen in dieser Studie zwar der hsTnT-Wert erhöht war (über der 99. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation als Cut-off-Wert), aber kein ACS nachgewiesen werden konnte, eine komplexere medizinische Vorgeschichte, eine schwerwiegendere und ausgedehntere koronare Herzkrankheit oder vergrößerte Herzkammern (Januzzi et al. 2010).

In einer anderen Studie wurden 50 Patienten mit instabiler AP und mehrfach negativ getestetem Troponin I, sowie 50 Patienten mit einem NSTEMI, bei denen ein initialer Troponin I-Test der aktuellen Generation negativ ausfiel, eingeschlossen. Es zeigte

sich, dass durch die serielle Messung des Troponin I- Wertes mit einem sensitiven Assay (Troponin I Wert \geq 99. Perzentile als Grenzwert mit einem Variationskoeffizienten \leq 10 %) in bis zu 82 % der Patienten mit instabiler AP und in bis zu 98 % der Patienten mit einem NSTEMI und initial negativem Troponin I eine myokardiale Schädigung festgestellt werden konnte. Die Studie legt demnach nahe, dass eine Ischämie in Ruhe ohne myokardiale Schädigung selten ist (Wilson et al. 2009).

In einer anderen retrospektiven Studie, in der die Daten von 137 Patienten analysiert wurden, die mit akuten Brustschmerzen notfallmäßig vorstellig waren, erhöhte sich der Anteil an Patienten mit einem NSTEMI durch die Verwendung von hsTnT-Assays um 75 % (Christ et al. 2010). Beachtenswert war, dass in einem Zeitraum von sieben Monaten das Mortalitätsrisiko oder das Risiko einen erneuten Myokardinfarkt zu erleiden bei den Patienten, die von instabiler AP zu NSTEMI reklassifiziert wurden, in der Mitte lag zwischen den Gruppen von Patienten, bei denen durch konventionelle und hochsensitive TnT- Assays eine instabiler AP oder ein NSTEMI diagnostiziert wurde (Christ et al. 2010).

In einer Studie, die Patienten von der GUSTO IV (Global Use of Strategies to Open Coronary arteries) Studie einbezog, wurde das Troponin T in Blutproben 48 Stunden nach Randomisierung mit konventionellen und hochsensitiven Assays gemessen. Unter Verwendung der Cut- off- Werte von 0,01 $\mu\text{g/L}$ für das cTnT und 0,014 $\mu\text{g/L}$ für das hsTnT wurden 16 % der Patienten reklassifiziert. Bemerkenswert hierbei war, dass reklassifizierte Patienten und Patienten, bei denen beide Assays ein positives Testergebnis zeigten eine ähnliche (9,2% versus 10,7%) 1- Jahres- Mortalität aufwiesen (Lindahl et al. 2010). In der hier durchgeführten Studie konnten ebenso keine signifikanten Unterschiede bei der 4- Jahres- Mortalität zwischen den reklassifizierten Patienten und den Patienten, bei denen beide Assays positiv ausfielen, gezeigt werden, obwohl signifikante Unterschiede in der Konzentration des TnT zwischen den beiden Gruppen bestanden.

In unserer Studie wurden die diagnostische und prognostische Stärke von konventionellen und hochsensitiven Troponon T- Assays bei Patienten mit einem NSTEMI- ACS direkt miteinander verglichen. Durch die Verwendung der 99. Perzentile des hsTnT- Assays als Grenzwert für den Nachweis einer myokardialen Nekrose erhöhte sich der Anteil an Patienten mit einem NSTEMI verglichen mit der

Verwendung der 99. Perzentile des cTnT Assays (Cut- off- Wert von 0,01 µg/L) um 33 %. Als wichtige Erkenntnis anzusehen war, dass Patienten, die von instabiler AP zu NSTEMI reklassifiziert wurden eine ähnliche Langzeitmortalität aufwiesen wie Patienten, bei denen ein NSTEMI mit beiden TnT- Assays diagnostiziert worden war. Obwohl vorausgehende Studien gezeigt haben, dass cTnT eine zentrale Rolle in der Einschätzung von Patienten mit einem NSTEMI- ACS hinsichtlich des Nutzens einer invasiven Therapie (Morrow et al. 2001) oder der Gabe von antithrombozytären Medikamenten (Kastrati et al. 2006) (James et al. 2003) darstellt, konnte durch diese Studie deutlich gezeigt werden, dass das cTnT (mit einem auf der 99. Perzentile basierenden Cut- off- Wert) nicht sensitiv genug war und das Ziel verfehlte, Patienten mit einem NSTEMI- ACS hinsichtlich ihrer Langzeitprognose richtig einzustufen.

Die Analyse der ROC Kurven von cTnT und hsTnT mag eine Information darüber geben, wie der Mechanismus einer verbesserten Vorhersage der Mortalität durch den hsTnT- Assay vonstattengeht. Der Bereich, in dem sich die ROC Kurven überlappen zeigt, dass in einem bestimmten Konzentrationsbereich beide Assays eine ähnliche diskriminatorische Stärke hinsichtlich der Vorhersage der Mortalität aufweisen. Im oberen Bereich der Kurven ist das hsTnT ein wesentlich stärkerer Test im Vergleich zum cTnT, um die Mortalität vorherzusagen. Nachdem dieser Teil der ROC Kurven in dem Konzentrationsbereich von TnT liegt, der unter der Nachweisgrenze des cTnT- Assays liegt, wird gezeigt, dass der wesentliche Vorteil des hsTnT- Assays hinsichtlich der Vorhersage der Mortalität darin liegt, kardiales TnT bereits in diesem niedrigen Konzentrationsbereich nachweisen zu können.

Wie auch bei Patienten mit stabiler KHK gezeigt werden konnte (Omland et al. 2009) (Ndrepepa et al. 2011), liefert die Erkenntnis über Erhöhungen des TnT, die mit dem cTnT- Assay nicht, aber mit dem hsTnT- Assay nachweisbar waren, eine wichtige prognostische Information. Diese Feststellung und die Erkenntnis, dass Patienten, bei denen ein NSTEMI durch konventionelle TnT Kriterien diagnostiziert wurde und Patienten die durch die Verwendung des hsTnT- Assays von instabiler AP zu NSTEMI reklassifiziert worden sind, eine sehr ähnliche Prognose haben, bestärkt den Vorteil und die Stärke des hsTnT- Assays in der Risikoeinschätzung von Patienten mit NSTEMI- ACS.

In anderen Studien wurde gezeigt, dass auch die mehrfach wiederholte Testung eine signifikante Verbesserung des Nachweises einer myokardialen Schädigung bei

Patienten, die mit akuten Brustschmerzen vorstellig sind, bedeutet (Giannitsis et al. 2010a) (Keller et al. 2009) (Januzzi et al. 2010).

In unserer Studie war es nicht möglich, cTnT oder hsTnT seriell zu testen. Dennoch wurde die Diagnose eines NSTEMI-ACS zum Zeitpunkt der Rekrutierung der Patienten gegründet auf der Beurteilung der klinischen Symptome, der Elektrokardiographie und der Biomarker (einschließlich kardiales TnT) und des Ergebnisses der Koronarangiographie. Weiters gehört es zum Standardvorgehen in unserer Institution, dass alle Patienten mit einem NSTEMI-ACS möglichst früh invasiv therapiert werden (vorwiegend über perkutane transluminale Interventionen), was schwer mit der seriellen Testung in Einklang zu bringen wäre. So wurde in dieser Untersuchung die diagnostische Aussagekraft von cTnT- und hsTnT- Assays untersucht, indem die Werte in einzelnen Blutproben von Patienten gemessen wurden, bei denen ein NSTEMI-ACS bereits durch klinische Untersuchung, erhöhte Biomarker oder angiographische Daten gestellt worden war. Es ist anzunehmen, dass eine serielle Testung in unserer Studie den Anteil an Patienten, die von instabiler AP zu NSTEMI reklassifiziert wurden, sogar noch erhöht hätte.

Auch in einer kürzlich durchgeführten Studie, bei der hochsensitives Troponin I seriell getestet wurde, reduzierte sich der Anteil an Patienten mit der Diagnose einer instabilen AP drastisch (Wilson et al. 2009). Obwohl die Koronarangiographie wichtige Informationen hinsichtlich der atherosklerotischen Gefäßlast, kritischer koronararterieller Verengungen und Ziliäsionen liefert, ist diese Untersuchung verhältnismäßig unsensitiv gegenüber der Beurteilung der Plaquezusammensetzung. Ziel einer kürzlich durchgeführten Studie, die durch computertomographische Angiographien stille Rupturen nicht kalzifizierter Plaques untersuchte, war der Nachweis einer durch Mikroembolisation mit darauf folgender myokardialer Ischämie verursachten Erhöhung zirkulierender erhöhter TnT- Werte bei Patienten mit stabiler koronararterieller Erkrankung (Korosoglou et al. 2011).

In unserer Studie, in die Patienten mit einem NSTEMI-ACS eingeschlossen wurden, galt das Vorhandensein von instabilen koronararteriellen Plaques als fester pathophysiologischer Bestandteil des Mechanismus dieses Syndroms. Die Diagnose eines NSTEMI-ACS wurde zusätzlich durch die Angiographie bei allen Patienten bestätigt. Obwohl diese Vorgehensweise die Genauigkeit der Diagnose eines ACS erhöht, könnte es den Teil an Patienten ausschließen, bei denen ein ACS, aber keine

obstruktiven Koronarläsionen bestehen. Diese Patienten mit einem durch Gefäßspasmen verursachten ACS, aber ohne eine in der Koronarangiographie sichtbare Zielläsion scheinen im Vergleich zu den Patienten, bei denen das ACS auf obstruktive Koronarläsionen zurückzuführen ist, eine außergewöhnlich gute Langzeitprognose zu haben (Ong et al. 2011).

Wenn auch die unabhängige Assoziation zwischen dem Troponinwert und der Mortalität im multivariaten Modell getestet wurde, soll der Einfluss versteckter Komorbiditäten, die möglicherweise einen größeren Einfluss als angenommen auf die Langzeitprognose haben, nicht ungeachtet bleiben.

6 Zusammenfassung

Hintergrund

Kardiale Troponine sind ausgesprochen sensitive Marker einer myokardialen Nekrose und werden von aktuellen Leitlinien als Biomarker der ersten Wahl für die Diagnosestellung eines akuten Myokardinfarktes empfohlen.

Trotz des unumstrittenen diagnostischen und prognostischen Wertes kardialer Troponine weisen konventionelle Troponin- Assays oft eine niedrige Sensitivität auf, vor allem wenn sie früh nach Symptomeintritt gemessen werden.

Für die Verwendung neuer, hochsensitiver Troponin- Assays, die die Messung von sehr geringen Troponinkonzentrationen ermöglichen, konnte gezeigt werden, dass diese die frühe Diagnosefindung eines akuten Myokardinfarktes verbessern.

Unbekannt ist bisher jedoch der Einfluss hochsensitiver Troponin- Assays auf die Risikoabschätzung von Patienten mit einem NSTEMI- ACS.

Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit erfolgte ein direkter Vergleich von konventionellem Troponin T- und hochsensitivem Troponin T- Assay bei einer Reihe von Patienten mit einem NSTEMI- ACS, bei denen der Troponin T- Wert parallel mit einem konventionellen und einem hochsensitiven Assay aus derselben Plasmaprobe gemessen wurde. Hierbei galt ein besonderes Augenmerk der Verschiebung der Diagnose von einer instabilen AP in Richtung NSTEMI durch die Verwendung des hochsensitiven Assays, sowie der Einschätzung der Prognose der neu klassifizierten Patienten.

Methodik

Die Untersuchung schloss 447 Patienten mit instabiler AP und akutem NSTEMI ein, welche einer Koronarangiographie unterzogen wurden. Diesen wurde während der Katheterisierung eine Blutprobe entnommen, aus der das kardiale TnT mit dem konventionellen und dem hochsensitiven Assay bestimmt wurde. Dabei galt als Kriterium für die Diagnose eines NSTEMI entweder die Erhöhung des cTnT über die 99. Perzentile ($cTnT > 0,01 \mu\text{g/L}$) oder des hsTnT über die 99. Perzentile ($hsTnT >$

0,014 µg/L). Als primärer Endpunkt galt die Gesamtmortalität. Das klinische Ergebnis wurde 60 Tage und vier Jahre nach der Intervention bestimmt. Sekundäre Endpunkte waren die kardiovaskulär bedingte Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, das Auftreten eines Schlaganfalls oder eine erneut notwendige Revaskularisationstherapie.

Ergebnisse

Die Verwendung des Cut- off- Wertes von 0,014 µg/L des hochsensitiven TnT- Assays anstelle des 0,01 µg/L Cut- off- Wertes des konventionellen Assays vergrößerte den Anteil an Patienten mit einem NSTEMI um 33% (von 201 auf 268 Patienten). Patienten, die aufgrund der Verwendung des hochsensitiven Assays von instabiler AP zu NSTEMI reklassifiziert wurden wiesen verglichen mit den Patienten, bei denen ein NSTEMI durch beide Assays nachgewiesen wurde eine ähnliche 4- Jahres- Mortalität auf: 16 Todesfälle (25,1%) unter den 67 reklassifizierten Patienten, versus 47 Todesfälle (23,6%) unter den Patienten, bei denen ein NSTEMI mit beiden Assays diagnostiziert worden war (OR= 1,03, 95% CI 0,53 - 1,97; P= 0,933).

Das Cox- Modell identifizierte hsTnT (HR= 2,59, 95% CI 1,22 - 5,5; P= 0,013 für hsTnT > 0,014 µg/L versus hsTnT ≤ 0,014 µg/L) als unabhängiges Korrelat der 4- Jahres- Mortalität.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass durch die Verwendung des hsTnT- Assays der Anteil an Patienten mit einem NSTEMI an einer konsekutiven Folge von Patienten mit einem NSTEMI- ACS wesentlich erhöht wurde. Der Anteil an Patienten, der aufgrund der Messung mit dem hochsensitiven Assay von instabiler AP zu NSTEMI reklassifiziert wurde, weist eine ähnliche Langzeitprognose auf wie der Anteil an Patienten, bei dem ein NSTEMI mit beiden Assays nachgewiesen werden konnte. Der hsTnT- Assay ist somit ein wirkungsvoller Test zur Risikoeinschätzung bei Patienten mit einem NSTEMI- ACS. Er verbessert die Vorhersage eines erhöhten Mortalitätsrisikos durch die Möglichkeit, TnT in einem Konzentrationsbereich zu messen, der unter der Nachweisgrenze des cTnT- Assays liegt.

7 Literaturverzeichnis

- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. 2000. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 36:959-969.
- Babuin L, Jaffe AS. 2005. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 173:1191-1202.
- Braunwald E. 1989. Unstable angina. A classification. *Circulation* 80:410-414.
- Christ M, Popp S, Pohlmann H, Poravas M, Umarov D, Bach R, Bertsch T. 2010. Implementation of high sensitivity cardiac troponin T measurement in the emergency department. *The American journal of medicine* 123:1134-1142.
- Cockcroft DW, Gault MH. 1976. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31-41.
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. 1988. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 44:837-845.
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. 2007. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *The New England journal of medicine* 356:2388-2398.
- Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA, Jr., Granger CB. 2006. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 333:1091.
- Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. 2010a. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clinical chemistry* 56:642-650.

- Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. 2010b. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clinical chemistry* 56:254-261.
- GRAMBSCH PM, THERNEAU TM. 1994. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 81:515-526.
- Hamm CW, Bassand JP, 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 Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Botker HE, Collet JP, 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 FJ, Neyses L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, 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.
- Hamm CW, Braunwald E. 2000. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 102:118-122.
- Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, Rutsch W, Berger J, Kootstra J, Simoons ML. 1999. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *The New England journal of medicine* 340:1623-1629.
- Heron M, Hoyert DL, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD, Tejada-Vera B. 2009. Deaths: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 57:1-134.
- James S, Armstrong P, Califf R, Simoons ML, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. 2003. Troponin T levels and risk of 30-day outcomes in patients with the acute coronary syndrome: prospective verification in the GUSTO-IV trial. *The American journal of medicine* 115:178-184.

- Januzzi JL, Jr., Bamberg F, Lee H, Truong QA, Nichols JH, Karakas M, Mohammed AA, Schlett CL, Nagurney JT, Hoffmann U, Koenig W. 2010. High-sensitivity troponin T concentrations in acute chest pain patients evaluated with cardiac computed tomography. *Circulation* 121:1227-1234.
- Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schuhlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A. 2006. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 295:1531-1538.
- Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. 2009. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 361:868-877.
- Korosoglou G, Lehrke S, Mueller D, Hosch W, Kauczor HU, Humpert PM, Giannitsis E, Katus HA. 2011. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque. *Heart* 97:823-831.
- Libby P. 2001. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 104:365-372.
- Lindahl B, Venge P, James S. 2010. The new high-sensitivity cardiac troponin T assay improves risk assessment in acute coronary syndromes. *American heart journal* 160:224-229.
- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J. 2010. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 121:e46-e215.
- Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, Wu AH, Christenson RH. 2007. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory

- Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation* 115:e356-375.
- Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, Robertson DH, Hille DA, DeLucca PT, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS, Braunwald E. 2001. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 286:2405-2412.
- Murray CJ, Lopez AD. 1997. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349:1498-1504.
- Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Birkmeier KA, Byrne RA, Ott I, Hosl K, Schulz S, Fusaro M, Pache J, Hausleiter J, Laugwitz KL, Massberg S, Seyfarth M, Schomig A, Kastrati A. 2011. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. *American heart journal* 161:68-75.
- Ndrepepa G, Mehilli J, Schulz S, Iijima R, Keta D, Byrne RA, Pache J, Seyfarth M, Schomig A, Kastrati A. 2009. Patterns of presentation and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Cardiology* 113:198-206.
- Omland T, de Lemos JA, 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. *The New England journal of medicine* 361:2538-2547.
- Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Voehringer M, Sechtem U. 2011. 3-year follow-up of patients with coronary artery spasm as cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (coronary artery spasm in patients with acute coronary syndrome) study follow-up. *Journal of the American College of Cardiology* 57:147-152.
- Parmacek MS, Solaro RJ. 2004. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Progress in cardiovascular diseases* 47:159-176.
- Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. 2008. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 27:157-172; discussion 207-112.

- Pleis JR, Lucas JW, Ward BW. 2009. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2008. Vital and health statistics Series 10, Data from the National Health Survey:1-157.
- Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buergle C, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. 2009. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *The New England journal of medicine* 361:858-867.
- Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. 1997. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *European heart journal* 18:1231-1248.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Gabriel Steg P, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Morais J, Aguiar C, Almahmeed W, Arnar DO, Barili F, Bloch KD, Bolger AF, Botker HE, Bozkurt B, Bugiardini R, Cannon C, de Lemos J, Eberli FR, Escobar E, Hlatky M, James S, Kern KB, Moliterno DJ, Mueller C, Neskovic AN, Pieske BM, Schulman SP, Storey RF, Taubert KA, Vranckx P, Wagner DR. 2012. Third universal definition of myocardial infarction. *European heart journal*.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD. 2007. Universal definition of myocardial infarction. *European heart journal* 28:2525-2538.

- Wiesner G, Grimm, J., Bittner, E. 2002. Vorausberechnungen des Herzinfarktgeschehens in Deutschland. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch- Gesundheitschutz 45:438-445.
- Wilson SR, Sabatine MS, Braunwald E, Sloan S, Murphy SA, Morrow DA. 2009. Detection of myocardial injury in patients with unstable angina using a novel nanoparticle cardiac troponin I assay: observations from the PROTECT-TIMI 30 Trial. American heart journal 158:386-391.
- Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R, Jr. 1999. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. Clinical chemistry 45:1104-1121.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

- Ndrepepa G, Braun S, Schulz S, Byrne RA, Pache J, Mehilli J, Schomig A, Kastrati A. 2011. Comparison of prognostic value of high-sensitivity and conventional troponin T in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry 412:1350-1356.

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1.** Prävalenz der koronaren Herzerkrankung nach Alter und Geschlecht. National Center for Health Statistics (NCHS) und National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) (Lloyd-Jones et al. 2010)..... 6
- Abbildung 2.** Darstellung der häufigsten Todesursachen im Jahr 2010 in Deutschland. Einteilung nach ICD- Klassifikation, aufgeteilt in männliche (linker Anteil) und weibliche (rechter Anteil) Verstorbene. Die Zahlen stammen vom Statistischen Bundesamt. (Statistisches Bundesamt, Fachserie 12, Reihe 4, 2010) (mit freundlicher Genehmigung des statistischen Bundesamtes Deutschland) 8
- Abbildung 3.** Schematische Darstellung des dünnen Filamentes kardialer Myofibrillen. Aktinmonomere polymerisieren zu einer Doppelhelix, die sich in longitudinaler Richtung um Myosin anordnet. Tropomyosin (Tm) ist ein zweisträngiges alpha-helikales Protein, das sich im Bereich der Furche der Aktindoppelhelix befindet. Jedem siebenten Aktinmonomer ist ein Troponinkomplex angelagert. TnC steht für Troponin C, TnI für Troponin I und TnT für Troponin T (Parmacek and Solaro, 2004) (mit freundlicher Genehmigung von Elsevier) 16
- Abbildung 4.** Graphische Darstellung des Anstiegs und Abfalls verschiedener kardialer Biomarker nach dem Auftreten eines akuten Myokardinfarktes in Abhängigkeit von der Zeit. (A) Früher Anstieg von Myoglobin und der CK- MB-Isoform; (B) Kardiales Troponin; (C) Anstieg der CK- MB; (D) Kardiales Troponin nach instabiler AP; 1,0 stellt den Cut- off- Wert der Konzentration für einen akuten Myokardinfarkt dar. (vgl. Wu et al. 1999) (mit freundlicher Genehmigung von American Association for Clinical Chemistry Inc.) 18
- Abbildung 5.** Klassifikation der Patienten nach ihren cTnT und hsTnT Werten... 29
- Abbildung 6.** Kaplan- Meier- Kurven für die 4- Jahres- Mortalität. cTnT steht für konventionelles Troponin T, hsTnT steht für hochsensitives Troponin T..... 34
- Abbildung 7.** Receiver Operating Characteristic- Kurven von konventionellem und hochsensitivem Troponin T im Hinblick auf die 4- Jahres- Mortalität..... 38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.	<i>Klassifikation der instabilen AP nach Braunwald (Braunwald, 1989)</i>	12
Tabelle 2.	<i>Baseline Charakteristika der drei nach den Werten von konventionellem und hochsensitivem Troponin T definierten Gruppen</i>	31
Tabelle 3.	<i>Therapie der nach den Werten von konventionellem und hochsensitivem Troponin T definierten Gruppen.....</i>	32
Tabelle 4.	<i>Prädiktoren der 4- Jahres- Mortalität (hergeleitet vom univariaten Cox Proportional- Hazards- Modell).....</i>	37

8 Danksagung

Für die freundliche Bereitstellung dieser Arbeit danke ich dem Direktor der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen des Deutschen Herzzentrums München und der 1. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, Herrn Professor Dr. Albert Schömig.

Bei Herrn Professor Dr. Adnan Kastrati möchte ich mich für die Unterstützung in der statistischen Auswertung und Korrektur der Arbeit herzlich bedanken.

Bei meinen persönlichen Betreuerinnen, Frau Professor Dr. Julinda Mehilli und Frau PD Dr. Stefanie Schulz möchte ich mich für die freundliche Betreuung und für ihre Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit ganz besonders herzlich bedanken.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des ISAResearch- Teams, im Besonderen Frau Heidrun Holle und Frau Nonglag Rifatov danke ich für ihre freundliche und sehr hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

9 Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Martina Maria Putz
Geburtsdatum: 12.06.1988
Geburtsort: Klagenfurt, Österreich
Familienstand: ledig, zwei Töchter

Schulbildung

1994-1998 Grundschule Vassach in Villach, Österreich
1998-2006 Bundesgymnasium St. Martin in Villach, Österreich
2006 Abschluss mit Erlangung der allgemeinen Hochschulreife

Berufsausbildung

2006-2008 Vorklinisches Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians- Universität München und der Technischen Universität München
20.8.2008 Absolvierung des Ersten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung
2008-2011 Klinisches Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians- Universität München
12/2011- 12/2012 Praktisches Jahr
8.5.2013 Studienabschluss durch den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
seit 8/2013 Beginn der Ausbildung zur Ärztin für Allgemeinmedizin am Landeskrankenhaus Villach in Österreich