

Aus der Klinik für Innere Medizin III –
Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Böhm

**Bedeutung des hochsensitiven Troponin T
zur Risikostratifizierung bei Patienten mit
akut dekompensierter Herzinsuffizienz
--Eine prospektive klinische Studie--**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2013**

vorgelegt von
Peter Robert Ehrlich
Geb. am: 25.08.1987 in Saarbrücken

Erklärung gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 4

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials hat mir die nachstehend aufgeführte Person in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

Dr. med. Christian Ukena

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater/innen oder anderen Personen) in Anspruch genommen. Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistung für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Vor Aufnahme der vorstehenden Versicherung an Eides statt wurde ich über die Bedeutung einer eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung belehrt.

Ort/Datum

Unterschrift des Promovierenden

Unterschrift der die Versicherung an Eides statt aufnehmenden Beamtin bzw. des aufnehmenden Beamten

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung.....	1
2 Einleitung.....	6
2.1 Definition und Epidemiologie der Herzinsuffizienz.....	6
2.2. Pathophysiologie der Herzinsuffizienz.....	8
2.2.1 Chronische Herzinsuffizienz.....	8
2.2.2 Akute Herzinsuffizienz.....	10
2.3. Diagnostik und Therapie der akuten Herzinsuffizienz.....	11
2.3.1 Klinische Untersuchung und apparative Diagnostik.....	11
2.3.2 Laborparameter und Biomarker.....	13
2.4. Prognostisch wichtige Parameter der akuten Herzinsuffizienz.....	19
2.5 Fragestellung und Hypothesen.....	22
3 Material und Methodik.....	23
3.1 Ethische Aspekte und Registrierung.....	23
3.2 Studienaufbau.....	23
3.3 Studienendpunkte.....	24
3.4 Patientenpopulation.....	25
3.4.1 Einschlusskriterien.....	25
3.4.2 Ausschlusskriterien.....	25
3.5 Anamnese und körperliche Untersuchung.....	26
3.5.1 Anamnese.....	26
3.5.2 Körperliche Untersuchung.....	26
3.6 Blutproben und Laborwerte.....	27
3.6.1 Blutproben.....	27
3.6.2 Laborparameter.....	27
3.6.3 Testsysteme.....	28
3.7 Elektrokardiogramm.....	29
3.8 Echokardiographie.....	29
3.9 Nachuntersuchung.....	29
3.10 Statistische Methoden.....	30
4. Ergebnisse.....	31
4.1 Patientencharakteristika.....	31
4.2 Klinische Untersuchungsbefunde.....	34
4.2.1 Körperliche Untersuchung.....	34

4.2.2	Elektrokardiogramm	35
4.2.3	Echokardiogramm.....	37
4.2.4	Ätiologie der dekompensierten Herzinsuffizienz.....	38
4.3	Laborbefunde	39
4.3.1	Laborparameter	39
4.3.2	Kardiale Biomarker.....	40
4.4	Klinischer Verlauf.....	43
4.5	Primärer Endpunkt.....	45
4.6	Sekundäre Endpunkte	47
4.6.1	Kardialer Tod	47
4.6.2	Tod jeglicher Ursache	49
4.6.3	Rehospitalisation wegen Herzinsuffizienz.....	50
4.6.4	Assoziation der Biomarker mit der Nierenfunktion.....	51
4.6.5	Risikostratifizierung mit NT-proBNP und hs-TnT	56
4.6.6	Copeptin und MR-proADM.....	60
5	Diskussion.....	64
5.1	Studienkollektiv	64
5.2	Studiendesign	65
5.3	Prognostische Bedeutung von Troponin bei dekompensierter Herzinsuffizienz	65
5.4	Risikostratifizierung bei eingeschränkter Nierenfunktion	69
5.5	Risikostratifizierung mit weiteren Biomarkern.....	70
5.6	Limitationen der Studie.....	71
5.7	Schlussfolgerung und Ausblick	72
6	Literaturverzeichnis	74
7	Anhang.....	80
7.1	Aufklärungsbogen.....	80
7.2.	Untersuchungsprotokoll.....	82
7.3.	Nachuntersuchungsprotokoll	83
8	Publikationen/Dank.....	84
8.1	Publikationen	84
8.2	Dank.....	85
9	Lebenslauf.....	86

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 4.1.1 Demographische Daten

Tabelle 4.1.2 Komorbiditäten

Tabelle 4.1.3 Vitalparameter

Tabelle 4.1.4 Herzinsuffizienzmedikation

Tabelle 4.1.5 Herzschrittmacher

Tabelle 4.2.1 NYHA Stadium

Tabelle 4.2.2 Körperliche Untersuchung

Tabelle 4.2.3 EKG-Rhythmusanalyse

Tabelle 4.2.4 EKG-Streckenauswertung

Tabelle 4.2.5 EKG-Blockbilder

Tabelle 4.2.6 Echokardiogramm

Tabelle 4.2.7 Auslöser der akuten Herzinsuffizienz

Tabelle 4.3.1 Laborparameter

Tabelle 4.3.2 Nierenfunktion nach KDQOI

Tabelle 4.4.1 Klinischer Verlauf

Tabelle 4.4.2 Eintritt eines kardialen Ereignisses

Tabelle 4.5.1 Primärer Endpunkt in Abhängigkeit der hs-TnT-Quartile

Tabelle 4.6.1 Kardialer Tod in Abhängigkeit der hs-TnT-Quartile

Tabelle 4.6.2 Risikostratifizierung mit NT-proBNP und hs-TnT

Tabelle 4.6.3 Multivariate Analyse

Tabelle 4.6.4 Patientencharakteristika Subgruppe MR-proADM/Copeptin

Tabelle 4.6.5 Copeptin und MR-proADM

Tabelle 4.6.6 Multivariate Subgruppenanalyse

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 2.2.1	Das kardiovaskuläre Kontinuum
Abbildung 2.3.1	BNP-Synthese
Abbildung 2.3.2	kardiale Troponinfreisetzung
Abbildung 3.2.1	Studiendesign
Abbildung 4.2.1	Auslöser der akuten Herzinsuffizienz
Abbildung 4.3.1	NT-proBNP bei Aufnahme
Abbildung 4.3.2	hs-TnT bei Aufnahme
Abbildung 4.3.3	Korrelation NT-proBNP und hs-TnT
Abbildung 4.4.1	Ereignisraten
Abbildung 4.5.1	Kaplan-Meier Analyse für den primären Endpunkt in Abhängigkeit der hs-TnT-Quartile
Abbildung 4.6.1	Kaplan-Meier-Analyse für kardialen Tod in Abhängigkeit der hs-TnT-Quartile
Abbildung 4.6.2	Kaplan-Meier-Analyse für den Tod jeglicher Ursache
Abbildung 4.6.3	Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zur Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz
Abbildung 4.6.4	Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum primären Endpunkt bei GFR > 30 ml/min
Abbildung 4.6.5	Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum primären Endpunkt bei GFR < 30 ml/min
Abbildung 4.6.6	Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum kardialen Tod bei GFR < 30 ml/min
Abbildung 4.6.7	Korrelation hs-TnT und GFR
Abbildung 4.6.8	Korrelation NT-proBNP und GFR
Abbildung 4.6.9	Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum primären Endpunkt in Abhängigkeit von hs-TnT und NT-proBNP
Abbildung 4.6.10	Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum kardialen Tod in Abhängigkeit von hs-TnT und NT-proBNP
Abbildung 4.6.11	Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum primären Endpunkt in Abhängigkeit der Konzentration des Copeptin
Abbildung 4.6.12	Kaplan-Meier-Analyse für Zeit bis zum primären Endpunkt in Abhängigkeit der Konzentration des MR-proADM

Verzeichnis der Abkürzungen

ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme Hemmer
ADM	Adrenomedullin
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AVP	Arginin-Vasopressin
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Typ-natriuretisches Peptid
CK	Creatinkinase
CK-MB	Muscle-Brain type Creatinkinase
CRP	C-reaktives Protein
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
cTn	Kardiales Troponin
cTnT	Kardiales Troponin T
ECLIA	Electro-chemiluminescence immunoassay
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
EHFS II	EuroHeart Failure Survey II
EF	Ejektionsfraktion
FS	Fractional shortening
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
gGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HF-PEF	Heart Failure with preserved ejection fraction
HF-REF	Heart Failure with reduced ejection fraction
hs-TnT	Hochsensitives Troponin T
hs-TnI	Hochsensitives Troponin I
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IQR	Interquartilsabstand
KDQOI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MR-proADM	Mid-regional pro-Adrenomedullin
NT-proBNP	N-Terminal pro B-Typ-natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
proBNP	pro B-Typ-natriuretisches Peptid
SD	Standardabweichung
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
VHF	Vorhofflimmern

1 Zusammenfassung

Hintergrund:

Patienten mit Herzinsuffizienz werden zukünftig aufgrund des demographischen Wandels einen immer größer werdenden Anteil der Kapazität klinischer Versorgungsmöglichkeiten beanspruchen. Die akute Verschlechterung der Herzinsuffizienz, auch kardiale Dekompensation genannt, ist eine häufige Diagnose bei notfallmäßigen Krankenhausaufnahmen. Da dieses Krankheitsbild mit einer hohen Sterblichkeit und Rehospitalisationsrate einhergeht, ist die Risikostratifizierung des einzelnen Patienten bei Aufnahme ins Krankenhaus für die weiteren Therapieentscheidungen wichtig. Zur Risikostratifizierung rücken neben den klinisch-apparativen Untersuchungen zunehmend verschiedene Biomarker in den Fokus. Unsere Studie wurde durchgeführt, um die prognostische Bedeutung des hochsensitiven Troponin T (hs-TnT) bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz zu untersuchen. In einer Subgruppe wurde zusätzlich die prognostische Wertigkeit der Biomarker Mid-regional pro-Adrenomedullin und Copeptin analysiert.

Methoden:

Die Untersuchung wurde als prospektive klinische Studie durchgeführt. Es wurden Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen Februar 2010 und Juli 2011 wegen einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz in den internistischen Kliniken des Universitätsklinikums des Saarlandes stationär behandelt wurden. Die Blutentnahme wurde direkt bei Aufnahme, vor jeglicher Medikation durchgeführt. Der primäre Endpunkt war das Auftreten eines kardialen Ereignisses (Tod oder Rehospitalisierung aufgrund der Herzinsuffizienz) innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von sechs Monaten. Die Ereignisraten wurden mit Kaplan-Meier-Analysen berechnet und zum Vergleich zwischen Kaplan-Meier-Kurven wurden Log rank-Tests durchgeführt. Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Median mit Interquartilsabstand angegeben.

Ergebnisse:

256 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. Über 80 Prozent der Patienten waren im NYHA Stadium III oder IV und bei über 90 Prozent war eine pulmonale Stauung radiologisch nachweisbar. Der mediane NT-proBNP-Wert bei Aufnahme lag bei 4081 pg/ml (IQR 2002-7549 pg/ml). Der Median von hs-TnT lag bei 26,81 pg/ml (IQR 15,2-45 pg/ml). Bei 78,5 Prozent der Patienten wurde ein hs-TnT über 14 pg/ml gemessen, was der 99. Perzentile der gesunden Bevölkerung entspricht. Die Serum-Werte von hs-TnT korrelierten mit denen von NT-proBNP ($p < 0,0001$, $r = 0,296$), jedoch nicht mit der GFR ($p = 0,380$, $r = - 0,055$). Ein hs-TnT größer als der Median war mit einer erhöhten Häufigkeit kardialer Ereignisse assoziiert. In der multivariaten Analyse, nach Adjustierung für Kovariablen, war hs-TnT ein unabhängiger, signifikanter Prädiktor für den primären Endpunkt (Odds Ratio 2,43, 95% Konfidenzintervall 1,35-4,37). Bei der Kombination von NT-proBNP und hs-TnT war die Patientengruppe am häufigsten von kardialen Ereignissen betroffen, bei denen sowohl NT-proBNP als auch hs-TnT über dem Median lagen. In einer Subgruppenanalyse ($n=106$) war hs-TnT MR-proADM und Copeptin als unabhängiger signifikanter Risikoparameter überlegen.

Schlussfolgerung:

Bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz ist eine Risikostratifizierung mittels Biomarker möglich. Unter der Annahme, dass NT-proBNP und hs-TnT unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen der Progression der Herzinsuffizienz widerspiegeln - nämlich kardiomyozytäre Zellschäden (hs-TnT) sowie erhöhte kardiale Wandspannung (NT-proBNP) - wurde die kombinierte Risikostratifizierung mit beiden Parametern untersucht. Auf der Basis unserer Studiendaten kann man Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz in drei Risikogruppen einteilen:

- Die erste Gruppe hat ein geringes Risiko für kardialen Tod, es liegt ein Troponin kleiner als der Median des Studienkollektivs vor, die Höhe der NT-proBNP Werte fällt weniger stark ins Gewicht.

- Ein höheres Risiko für kardialen Tod ergibt sich bei folgender Konstellation: hs-TnT ist über den Median erhöht und NT-proBNP ist kleiner als der Median.
- Das höchste Risiko hat die dritte Gruppe: hier ist sowohl das Troponin als auch NT-proBNP höher als der Median.

Diese Studie zeigt die prognostische Relevanz bereits geringer Erhöhung von hs-TnT und NT-proBNP. Die Testkits sind kostengünstig und prinzipiell in jeder Notaufnahme verfügbar.

1Abstract

Background:

Heart failure is a global health burden leading to high mortality, morbidity and high socio-economic costs. Due to the expected demographic changes in the next decades patients with heart failure will require an ever greater proportion of the capacity of clinical care. Acute worsening of heart failure, also called cardiac decompensation, is a common diagnosis in emergent hospital admissions. Due to the high mortality and rehospitalization rate, risk stratification of the individual patient at hospital admission is clinically important to determine further treatment options. In addition to the clinical parameters different biomarkers are becoming increasingly important for risk stratification. Aim of the present study was to investigate the prognostic relevance of high-sensitivity Troponin T (hs-TnT) in patients with acute heart failure. In addition copeptin and MR-proADM were measured in a subgroup.

Methods:

This prospective clinical study enrolled patients, who were given inpatient medical treatment due to acute heart failure at the internal medicine department of the “Universitätsklinikum des Saarlandes” between February 2010 and July 2011. The primary endpoint was the occurrence of a cardiac event (death or rehospitalization due to heart failure), the observation period was six months. The event rates were calculated using Kaplan-Meier analysis. To compare Kaplan-Meier curves log rank tests were used. Values are given as median (interquartil range) or mean (\pm standard deviation).

Results:

256 patients were enrolled in the study. About 80 percent of patients were in NYHA stage III or IV and more than 90 percent of patients had radiographically detectable pulmonary congestion. The median NT-proBNP level was 4081 pg/ml (IQR 2002-7549 pg/ml). The median hs-TnT level was 26,81 pg/ml (IQR 15,2-45 pg/ml). 78,5 percent of patients had hs-TnT levels above 14 pg/ml, corresponding to the 99th

percentile of the healthy population. The serum levels of hs-TnT correlated to those of NT-proBNP ($p < 0,0001$, $r = 0,296$) but not with the GFR ($p = 0,380$, $r = - 0,055$). A hs-TnT above the median was associated with an increased incidence of cardiac events. In multivariate analysis, after adjusting for covariables, hs-TnT was an independent, significant predictor of death and rehospitalization due to heart failure (odds ratio 2,43 95% confidence interval 1,35-4,37). By combining NT-proBNP and hs-TnT, event rates were highest in patients with both NT-proBNP and hs-TnT above the median. In a subgroup analysis ($n=106$), hs-TnT was superior to MR-proADM and Copeptin as a significant independent risk factor.

Conclusions:

For the treatment of patients with heart failure it is crucial to assess the individual risk profile. NT-proBNP and hs-TnT reflect different pathophysiological mechanisms - namely cardiomyocyte cell damage (hs-TnT) and increased cardiac wall stress (NT-proBNP). Based on our study data we could identify three risk groups:

- low risk for cardiac death: the hs-TnT-value is lower than the median, NT-proBNP-values are less important.
- higher risk of cardiac death: hs-TnT is increased above the median and NT-proBNP is lower than the median.
- highest risk for cardiac death: hs-TnT and NT-proBNP are higher than the median.

This study highlights the prognostic relevance of even small increases in serum levels of hs-TnT and NT-proBNP. The test kits are generally available in every emergency room.

2 Einleitung

2.1 Definition und Epidemiologie der Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz ist ein Syndrom, das durch typische klinische Symptome wie Luftnot, Müdigkeit und Zeichen der Kongestion, zum Beispiel Unterschenkelödeme oder pulmonalvenöse Stauung, welche sich aus der Abnormalität der kardialen Funktion oder Struktur ergeben, charakterisiert ist (McMurray, et al., 2012).

Im Rahmen des demographischen Wandels mit steigendem Anteil älterer Menschen, wird die absolute Anzahl herzinsuffizienter Patienten weiter steigen, da sich die Prävalenz und Inzidenz dieser Erkrankung mit zunehmendem Alter vervielfacht. Während im Alter zwischen 65 und 75 Jahren 2-5 Prozent der Patienten an Herzinsuffizienz leiden, sind es bei Patienten mit 80 Jahren bereits nahezu 10 Prozent (McMurray and Stewart, 2000). Man geht von über 15 Millionen Patienten mit Herzinsuffizienz in Europa und Nord-Amerika aus (Mueller, 2008). Männer sind häufiger betroffen als Frauen, bei Frauen und älteren Menschen ist jedoch der Anteil an diastolischer Funktionsstörung höher (Hogg, et al., 2004).

Etwa ein Drittel aller Patienten mit Herzinsuffizienz müssen jedes Jahr hospitalisiert werden (Perna, et al., 2005). Im Jahr 2006 war Herzinsuffizienz mit 317.000 Fällen die häufigste Diagnose der stationären Krankenhausaufnahmen in Deutschland mit steigender Tendenz: 2007 waren es 335.000 Fälle (Neumann, et al., 2009). 2,9 Billionen Euro betragen die Kosten im Gesundheitssystem, die für die Versorgung herzinsuffizienter Patienten aufgebracht werden mussten, davon 1,7 Billionen (60%) für die stationäre Therapie (Neumann, et al., 2009). Die mittlere stationäre Verweildauer bei Patienten im EuroHeart Failure Survey II (EHFS II) Register mit akuter Herzmuskelschwäche liegt bei 9 Tagen. Die Krankenhaussterblichkeit bei Herzinsuffizienz liegt bei fast 7 Prozent, in Verbindung mit einem kardiogenen Schock steigt diese auf 40 Prozent (Nieminen, et al., 2006). Auch in anderen Registern wurde eine 4-Wochen-Sterblichkeit bei dekompensierter Herzinsuffizienz

von 15,2 bis 57,8 Prozent, wenn initial ein kardiogener Schock vorlag, beschrieben (Zannad, et al., 2006). In Italien wurde hingegen eine sechs-Monats-Sterblichkeit von circa 13 Prozent beobachtet (Tavazzi, et al., 2006). Fast die Hälfte der Patienten müssen innerhalb eines Jahres rehospitalisiert werden (Dickstein, et al., 2008).

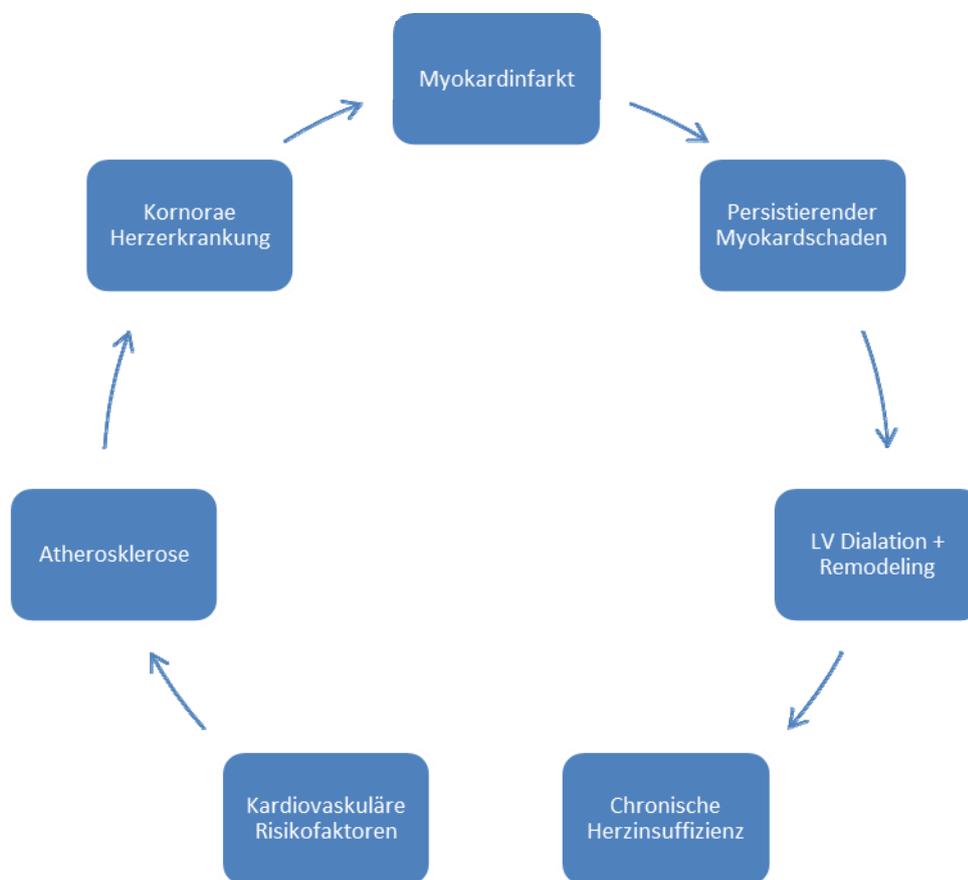
Trotz intensiver medizinischer Behandlung ist die Prognose mit dem Überleben bei malignen Tumoren vergleichbar, denn nach 5 Jahren versterben mehr als 70 Prozent der Herzinsuffizienzpatienten (Stewart, et al., 2001). Herzinsuffizienz ist nach koronarer Herzkrankheit und akutem Myokardinfarkt die dritthäufigste Todesursache in Deutschland (Neumann, et al., 2009). Die häufigste Todesursache einer schweren Herzinsuffizienz ist ein Multiorganversagen (Dickstein, et al., 2008).

2.2. Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

2.2.1 Chronische Herzinsuffizienz

Die Ätiologie der Herzinsuffizienz ist unterschiedlicher Natur, allerdings spielen koronare Herzerkrankung und Hypertonie die Hauptrolle (Fox, et al., 2001). Andere Ätiologien der Herzinsuffizienz beruhen auf familiären Kardiomyopathien, Medikamenten (Chemotherapeutika, Antiarrhythmika), Toxinen (Alkohol, Kokain, Cobalt, Arsen), endokriner Dysfunktion (Hypo/Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz), Fehlernährung (Adipositas, Kachexie, Vitaminmangel), Virusmyokarditiden, Amyloidose oder Fehlfunktionen des Herzklappenapparates (McMurray, et al., 2012). Die pathophysiologische Entwicklung vom Risikofaktor über die koronare Herzerkrankung und ischämischen Kardiomyopathie bis zur chronischen Herzinsuffizienz wird als kardiovaskulären Kontinuum anschaulich dargestellt (Dzau and Braunwald, 1991) Die wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren sind: Familiäre Vorbelastung, Nikotinabusus, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus (Dickstein, et al., 2008). Zwei pathophysiologische Wege unterhalten die Progression der Herzinsuffizienz: zum einen der Ischämie bedingte kardiale Zelltod, zum anderen die neurohumorale Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des sympathischen Nervensystems (McMurray, et al., 2012).

Abbildung 2.2.1 Das Kardiovaskuläre Kontinuum



Modifiziert nach (Dzau and Braunwald, 1991)

2.2.2 Akute Herzinsuffizienz

Die akute Herzinsuffizienz beschreibt das rasche erstmalige Auftreten bzw. die Aggravation der Symptome einer bereits bestehenden chronischen Herzinsuffizienz. Entweder liegt eine erstmals diagnostizierte Herzinsuffizienz (de novo Herzinsuffizienz) oder eine Verschlimmerung der chronischen Herzmuskelschwäche vor (McMurray, et al., 2012), was in beiden Fällen einer sofortigen Therapie bedarf (Gheorghiade, et al., 2005). Als mögliche Gründe einer akuten Verschlechterung der Symptomatik kommen verschiedene Ursachen in Betracht: akute Myokardischämie, Herzrhythmusstörungen (z.B. Tachyarrhythmien), Volumenüberlastung oder Veränderungen des systemischen Widerstandes (z.B. hypertensive Entgleisungen) (McMurray, et al., 2012). Pathophysiologisch führt oft die kardiale Pumpschwäche zu erhöhtem linksventrikulären Druck, damit zu kardialer Stauung mit konsekutiver neurohumoraler Aktivierung (Schrier and Abraham, 1999), zu subendokardialen Ischämien (Horwich, et al., 2003) und zu Mitrals- und Trikuspidalinsuffizienz durch die veränderte kardiale Geometrie. Beim Rechtsherzversagen führt der erhöhte rechtsventrikuläre Druck zu einer Volumenüberlastung, wodurch die Kontraktilität und Relaxation des Ventrikels weiter gestört wird (Gheorghiade, et al., 2005).

2.3.Diagnostik und Therapie der akuten Herzinsuffizienz

2.3.1 Klinische Untersuchung und apparative Diagnostik

Der erste Schritt für die Diagnose „akute Herzinsuffizienz“ ist die exakte Anamnese des Patienten mit dem Augenmerk auf folgende Parameter: Atemnot (hier besonders Orthopnoe und paroxysmale nächtliche Dyspnoe), Müdigkeit, Angina pectoris-Beschwerden bei Belastung oder in Ruhe, Palpitationen und Synkopen. Die Schwere der Dyspnoe kann anhand des NYHA Stadiums (New York Heart Association) eingeteilt werden, von unbeeinträchtigt (Grad I), bis zur Ruhedyspnoe (Stadium IV) (Hoppe, et al., 2005). Herzinsuffizienz ohne eine medizinische Vorgeschichte ist unwahrscheinlich (McMurray, et al., 2012), deshalb sollte geklärt werden, ob sich bereits früher kardiovaskuläre Zwischenfälle ereignet haben. Diese können entweder durch koronare Herzkrankheit (Koronararterienstenosen bis zum Myokardinfarkt) bzw. durch andere Manifestationen der Atherosklerose (wie zum Beispiel Schlaganfälle oder periphere Durchblutungsstörungen durch arterielle Verschlusskrankheit) ausgelöst werden. Auch die Frage nach bekannten Klappenvitien ist wichtig. Das kardiale Risikoprofil wird ermittelt, indem nach familiärer Belastung, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, bekannter Hypertonie und Fettstoffwechselstörung gefragt wird. Auch sollte geklärt werden, ob bereits eine Therapie etabliert wurde und wie gut das Ansprechen darauf war (Dickstein, et al., 2008).

Der zweite Schritt ist die gründliche körperliche Untersuchung: die Vigilanz, der Ernährungsstatus und das Gewicht des Patienten werden beurteilt, außerdem der Puls mit Herzrhythmus und Herzfrequenz, sowie der systolische und diastolische Blutdruck (McMurray, et al., 2012). Als Anzeichen der Flüssigkeitseinlagerung werden untersucht: Jugularvenenstauung, periphere Ödeme (besonders an den Unterschenkeln und am Sacrum) und auskultatorisch pulmonale Rasselgeräusche. Diese haben zwar in der Kombination nur eine Sensitivität von circa 60 Prozent, sind aber zu 100 Prozent spezifisch (Stevenson and Perloff, 1989). Bei sichtbarer

Jugularvenenstauung beträgt das relative Risiko am kardialen Pumpversagen zu sterben 1,37 (Konfidenzintervall 1.07–1.75) (Drazner, et al., 2001). Die Auskultation ist von besonderer Bedeutung im Hinblick auf Galopprrhythmus mit drittem Herzton und Nebengeräuschen, die auf Klappenvitien hindeuten. Das Auftreten eines dritten Herztons korreliert häufig mit eingeschränkter diastolischer Funktion und erhöhten ventrikulären Füllungsdrücken (Folland, et al., 1992).

Im dritten Schritt erfolgen die apparativen Untersuchungen. Zunächst sollte ein 12 Kanal-Elektrokardiogramm in Ruhe durchgeführt werden. Tachykardien, Bradykardien, Arrhythmien auf Vorhof- und Ventrikel Ebene können so detektiert werden, ebenso wie Anzeichen für Ischämie und linksventrikuläre Hypertrophie. Während ein pathologisches Elektrokardiogramm nicht beweisend für die Diagnose ist, kann man bei einem normwertigen Elektrokardiogramm davon ausgehen, dass eine Herzinsuffizienz unwahrscheinlich ist (McMurray, et al., 2012). Desweiteren ist durch eine Blutgasanalyse eine Einschätzung der Oxygenierung (Sauerstoffpartialdruck), der respiratorischen Funktion (Kohlendioxidpartialdruck) und des Säure-Base-Haushalts (pH) möglich. Sollten diese physiologisch in einem sehr engen Rahmen gesteuerten Parameter entgleisen, ist die Prognose deutlich schlechter (Dickstein, et al., 2008). Anschließend trägt ein Röntgenbild des Thorax in zwei Ebenen zur Diagnosefindung bei. Anzeichen der kardialen Dysfunktion sind Kardiomegalie, pulmonale Stauung und Pleuraergüsse. Neben der Bestätigung der Verdachtsdiagnose können hierbei auch einige Differentialdiagnosen der Luftnot ausgeschlossen werden, wie zum Beispiel Pneumothorax, Emphysem, Infektionen oder Infiltrate (Dickstein, et al., 2008, McMurray, et al., 2012). Zur Beurteilung der Herzgröße ist jedoch die Röntgenaufnahme dem Echokardiogramm deutlich unterlegen (Hoppe, et al., 2005), deswegen sollte immer eine Echokardiographie mit Dopplersonographie durchgeführt werden. Diese Untersuchung ist nicht invasiv, sicher und schnell durchführbar (McMurray, et al., 2012) und wegen ihrer Aussagekraft, die wichtigste nichtinvasive Diagnostik zur Dokumentation einer kardialen Funktionsstörung (Hoppe, et al., 2005). Funktionelle und anatomische Veränderungen sind echokardiographisch detektierbar: die globale systolische rechts- und linksventrikuläre Pumpfunktion, Klappendysfunktionen,

Wandbewegungsstörungen, Schlagvolumen, Füllungsdrücke (McMurray, et al., 2012), außerdem die Wanddicke des Herzmuskels und Indikatoren der diastolischen Dysfunktion (Erbel, et al., 2002). Prinzipiell sind Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer Pumpfunktion (HF-REF, systolische Herzinsuffizienz) von Patienten mit erhaltener systolischer Pumpfunktion (HF-PEF, diastolische Herzinsuffizienz) zu unterscheiden (McMurray, et al., 2012).

Der vierte Schritt sind die Bestimmungen von Laborparametern und Biomarkern.

2.3.2 Laborparameter und Biomarker

Laborparameter

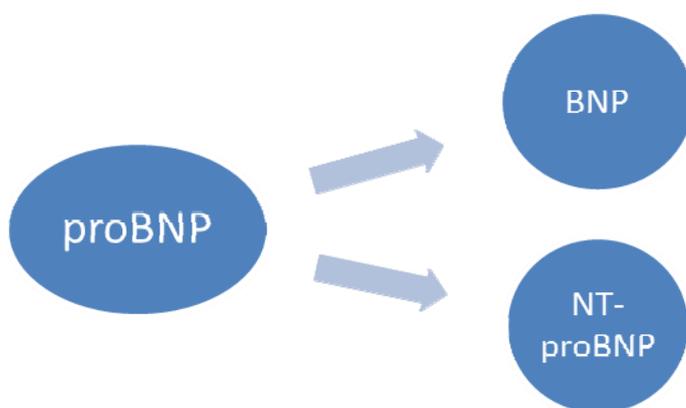
Bei jedem Patient, der mit Verdacht auf Herzinsuffizienz aufgenommen wurde, erfolgte die Bestimmung eines Blutbildes (Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten), der Elektrolyte im Serum, des Serum-Kreatinins mit berechneter GFR, der Blutgerinnung, der Entzündungsmarker (C-reaktives-Protein) und der Leberwerte. Einige Differentialdiagnosen der Luftnot können so bestätigt oder ausgeschlossen werden: schwere Anämie, Infektion, Schilddrüsenfunktionsstörung, oder terminale Niereninsuffizienz. Auch Probleme der therapeutischen Interventionen (Hypokaliämie und Hyponatriämie durch Diuretika oder Transaminasenanstieg durch Medikamententoxizität) können so detektiert werden (Dickstein, et al., 2008, McMurray, et al., 2012).

Für die spezifische diagnostische und prognostische Evaluation eines Patienten mit Herzinsuffizienz sind vor allem zwei Arten von Serumparametern von Bedeutung: Zum einen natriuretische Peptide, zum anderen myokardiale Nekroseparameter wie die spezifisch im Herzmuskel vorkommenden Strukturproteine Troponin T und I.

BNP und NT-proBNP

Das sogenannte „B-type-natriuretic-peptide“ (BNP) wird aus Kardiomyozyten bei erhöhter Wandspannung freigesetzt. BNP wird in einer Vorform (proBNP) hauptsächlich in den Ventrikeln synthetisiert, bei der Freisetzung kommt es zur Spaltung in das aktive BNP und das aus 76 Aminosäuren bestehende N-Terminal-proBNP (NT-proBNP) (Nielsen, et al., 2004).

Abbildung 2.3.1 BNP-Synthese



Die physiologische Funktion des BNP besteht in Natriurese, Vasodilatation und Antagonismus des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie des Sympathikotonus (Thygesen, et al., 2012).

Die Freisetzung scheint direkt proportional zu Volumen- und Drucküberlastung der Ventrikel zu sein (Maisel, et al., 2002). So kommt es bei einem Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (LVEDP) zu einer Erhöhung der BNP-Konzentration im Serum, während bei Patienten, bei denen unter der adäquaten Behandlung der LVEDP wieder abfällt, die BNP-Konzentration ebenfalls absinkt (Maeda, et al., 1998). Erhöhte BNP-Werte können sowohl auf eine systolische als auch auf eine diastolische linksventrikuläre Dysfunktion hindeuten (Yamamoto, et al., 1996).

In Bezug auf die Korrelation natriuretischer Peptide zu akuten Veränderungen linksventrikulärer Füllungsdrücke sind die bisherigen Studienergebnisse inkonsistent (Metra, et al., 2007). Kazanegra et al. haben 2001 herausgefunden, dass sich Wedge-Druck, gemessen per Swan-Ganz-Katheter, und Plasma-BNP-Spiegel proportional verhalten (Kazanegra, et al., 2001). Ebenso zeigten Johnson et al., dass bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz eine Therapie, die das Ziel hat ventrikuläre Füllungsdrücke zu senken, zur raschen Absenkung natriuretischer Peptide führt (Johnson, et al., 2002). Eine andere Studie ergab jedoch, dass BNP bei der Therapie der schweren Herzinsuffizienz nicht als Surrogatparameter für hämodynamische Veränderungen geeignet ist (O'Neill, et al., 2005).

Gegenüber der Messung von BNP hat die Messung von NT-proBNP den Vorteil, dass dieses Pro-Hormon eine höhere Stabilität (Groenning, et al., 2002) und eine längere Halbwertszeit aufweist (Nielsen, et al., 2004). Die Sensitivität von NT-proBNP wird mit 95%, die Spezifität mit 70% beschrieben (Nielsen, et al., 2004), da auch andere Faktoren, wie zum Beispiel Myokardischämie, Hypoxämie, erhöhtes Lebensalter, Leberzirrhose, Niereninsuffizienz und Infektionsgeschehen die Serumspiegel der natriuretischen Peptide beeinflussen können (Dickstein, et al., 2008). Die Messung der natriuretischen Peptide dient insbesondere bei Patienten mit akuter Dyspnoe zum Ausschluss einer kardialen Genese, da niedrige Serumspiegel (<300 pg/ml) eine signifikante kardiale Dysfunktion unwahrscheinlich machen. Im Gegensatz dazu deuten hohe NT-proBNP-Serumspiegel (> 2430 pg/ml) auf niedrigere 1-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit hin (Hazard Ratio 8,65) (Chen, et al., 2006).

Nachteil der Messungen von NT-proBNP und BNP ist, dass abrupte Änderungen der kardiovaskulären Zirkulation bei akuter Mitralinsuffizienz oder Lungenödem, die Plasmawerte eventuell noch nicht beeinflussen, so dass bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz die Laborwerte noch normal sein können (Metra, et al., 2007). Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz treten häufig simultan auf, man spricht deshalb vom „kardio-renalen Syndrom“ (McMurray, et al., 2012). Die Verschlechterung des einen Organs bedingt die Verschlechterung des anderen

(Ronco, et al., 2010). BNP wird wegen der Niereninsuffizienz nicht nur vermindert ausgeschieden, sondern auch als gegenregulatorische Komponente zur Volumenüberladung vermehrt synthetisiert (Maisel, et al., 2008). Dadurch ergibt sich ein weiterer Nachteil der BNP-Messung: die Plasma BNP-Spiegel korrelieren mit der Nierenfunktion und der Normbereich wird bei eingeschränkter GFR beeinflusst (McCullough, et al., 2003).

Kardiale Troponine

Ein weiterer wichtiger kardialer Labor-Parameter ist Troponin (cTn), welches aus den Untereinheiten T, I und C zusammengesetzt ist und innerhalb der Herzmuskelzelle als Bestandteil des kontraktiven Apparates vorkommt (Thygesen, et al., 2010). Troponin ermöglicht die Kopplung von Erregung und Kontraktion der Myofibrille (Parmacek and Solaro, 2004). Sowohl Troponin T als auch Troponin I werden als kardiale Isoformen gebildet, so dass diese, wenn sie in die Blutbahn abgegeben werden, als hochspezifische Marker für einen Myokardschaden gelten, jedoch ohne dass aktuelle Assays die Ätiologie des Zellschadens klären können (Thygesen, et al., 2010). Im Gegensatz zum Nutzen des cTn bei der Diagnostik eines Myokardinfarktes, („positiv“ oder „negativ“) ergibt diese dichotome Einteilung bei Patienten mit Herzinsuffizienz wenig Sinn (Kociol, et al., 2010). Sensitivere Testmethoden haben gezeigt, dass bei der Mehrzahl chronisch herzinsuffizienter Patienten cTn nachweisbar ist und die Höhe des gemessenen Wertes mit einer zunehmenden Progression der Krankheit einhergeht (Latini, et al., 2007). Der genaue Mechanismus der Troponin-Freisetzung aus der Herzmuskelzelle ist in diesem Zusammenhang weiterhin unklar. Eine Hypothese ist, dass es durch die verstärkte Dehnung der Kardiomyozyten zu einem Verlust der Integrität der Zellmembran und somit zu einem Austritt von cTn aus dem Zytosol kommt (Latini, et al., 2007). Andere Thesen geben subendokardialen Ischämien mit konsekutiver Nekrose, inflammatorischen Zytokinen, oxidativem Stress, einem gestörten Kalzium-Stoffwechsel oder der Apoptose von Herzmuskelzellen die Hauptverantwortung an der Troponinfreisetzung (Kociol, et al., 2010). Auch eine erhöhte Vorlast führt potentiell zur Proteolyse von kardialem Troponin und somit zu dessen Freisetzung

(Feng, et al., 2001). Letztlich verschlechtert sich durch all diese möglichen Einflussvariablen die kardiale Pumpfunktion.

Abbildung 2.3.2 kardiale Troponinfreisetzung



modifiziert nach (Kociol, et al., 2010)

Um bei Aufnahme eines Patienten, dessen initiales Labor erhöhte cTn-Werte bietet, zwischen einem akutem Myokardinfarkt und einer dekompensierten Herzinsuffizienz zu differenzieren, muss eine Verlaufskontrolle der Troponin-Werte nach 3 bis 6 Stunden durchgeführt werden. Im Gegensatz zum Myokardinfarkt verändert sich der Ausgangswert bei einer dekompensierten Herzinsuffizienz nicht wesentlich (Kociol, et al., 2010). Vor wenigen Jahren wurden hochempfindliche Testverfahren entwickelt, die eine 10 – fach niedrigere Konzentration des im Blut zirkulierenden Troponins detektieren (Latini, et al., 2007) und dadurch auch die geringen Mengen erfassen, die bei Herzmuskelschwäche freigesetzt werden.

Weitere Biomarker

Die Bedeutung zweier weiterer Biomarker ist aktuell im Fokus der Herzinsuffizienzforschung:

Adrenomedullin (ADM) ist ein vasodilatatorisch und natriuretisch wirkendes Peptidhormon, welches an der Aufrechterhaltung der kardiovaskulären und renalen Hämostase beteiligt ist (Jougasaki and Burnett, 2000). ADM ist bei verschiedenen kardierenalen Erkrankungen erhöht, darunter Hypertonie und Herzinsuffizienz. Plasma-ADM-Spiegel korrelieren mit der Schwere der Herzinsuffizienz (Jougasaki and Burnett, 2000). Eine verlässliche Messung der ADM-Spiegel ist schwierig, da ADM sich schnell an seine Rezeptoren heftet, ein Bindeprotein existiert und die Halbwertszeit kurz ist (Morgenthaler, et al., 2005). Während der ADM-Synthese fällt jedoch unter anderem ein funktionell inaktives Peptid an: „Mid-regional pro-Adrenomedullin (MR-proADM)“. Die Menge an freigesetztem MR-proADM reflektiert die Menge an ADM und eignet sich zur labortechnischen Messung (Morgenthaler, et al., 2005).

Auch die Plasmaspiegel von Arginin-Vasopressin (AVP) sind bei Patienten mit Herzinsuffizienz chronisch erhöht. AVP wird im Hypothalamus gebildet und spielt eine wichtige Rolle in der Physiologie des Flüssigkeitshaushaltes (Gegenhuber, et al., 2007). Durch Beeinflussung der Wasserausscheidung durch die Niere kontrolliert AVP Blutdruck und Wassergehalt des Körpers. Geringes Blutvolumen und Hypernatriämie stimulieren die Vasopressin-Ausschüttung (Sanghi, et al., 2005). Auch bei asymptomatischen oder gering symptomatischen Patienten ist Vasopressin ein Surrogatparameter für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz. Hohe Plasmaspiegel gehen mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität einher (Sanghi, et al., 2005). AVP ist instabil, weitgehend an Thrombozyten gebunden und wird schnell abgebaut. Dadurch eignet sich zur Messung von Vasopressin, ähnlich wie bei ADM, ein aus dem Vorläuferprotein stöchiometrisch freigesetztes Peptid: Copeptin (Morgenthaler, et al., 2006).

2.4. Prognostisch wichtige Parameter der akuten Herzinsuffizienz

Wegen der hohen Mortalität von mehr als 70 Prozent nach 5 Jahren (Stewart, et al., 2001) bzw. circa 20 Prozent pro Jahr (Pocock, et al., 2006) ist die Identifikation von Hochrisikopatienten von essentieller Bedeutung. Mehrere sowohl klinische als auch labormedizinische Parameter korrelieren mit der Prognose der Krankheit bzw. mit dem Mortalitätsrisiko.

Eine akut dekompensierte Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte erhöht für sich allein genommen bereits das Mortalitätsrisiko. So ist das mediane Überleben nach der ersten Dekompensation 2,4 Jahre, nach der zweiten 1,4, nach der dritten 1 und nach der vierten 0,6 Jahre (Setoguchi, et al., 2007). Je länger der stationäre Aufenthalt, desto höher ist die Sterblichkeit nach Entlassung. Lange Hospitalisationen (> 22 Tage) sind mit einer mehr als doppelt so hohen Mortalität verbunden als kurze (< 7 Tage) (Solomon, et al., 2007). Die höchste Sterblichkeit wird in der Zeit kurz nach Entlassung beobachtet (Solomon, et al., 2007). Fortgeschrittenes Alter bei Aufnahme ist ebenfalls ein Risikofaktor, pro Dekade erhöht sich das Risiko für Tod während des Krankenhausaufenthaltes um 34 Prozent (Abraham, et al., 2008). Niedriger systolischer Blutdruck (<115 mmHg) und Niereninsuffizienz, gemessen unter anderem durch erhöhte Kreatinin- (> 2,75 mg/dl) und Harnstoff-Werten (> 43mg/dl), steigern die Sterblichkeit um das Zehnfache im Vergleich zu normotonen, nierengesunden Patienten (Fonarow, et al., 2005). Eine Hyponatriämie bei Aufnahme erhöht das relative Risiko für kardialen Tod um das Doppelte (Brophy, et al., 1994).

Nach Rekompensation, bzw. bei stabiler Herzinsuffizienz verschlechtert sich bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion kleiner 45 Prozent das Überleben um 15 Prozent, pro weiterem Abfall von 5 Prozent der Pumpfunktion (Pocock, et al., 2006). Die „OPTIMIZE-HF“ Studie (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure) zeigte, dass die Vormedikation mit Betablockern und ACE-Hemmern mit einer höheren

Überlebenswahrscheinlichkeit während des klinischen Aufenthaltes verbunden ist (Abraham, et al., 2008). Die Ätiologie der Herzinsuffizienz hat ebenfalls Einfluss auf die Prognose. Patienten bei denen eine Herzinsuffizienz im Indexaufenthalt zum ersten Mal diagnostiziert wird, haben eine bessere Prognose, als bei einer vorbekannten Herzinsuffizienz (Abraham, et al., 2008). Falls die Herzinsuffizienz durch eine ischämische Kardiomyopathie bedingt ist, so ist die Sterblichkeit nach Entlassung doppelt so hoch, wie im Vergleich zu primären Kardiomyopathien (Gheorghiade, et al., 2005).

Es ist anzunehmen, dass eine Erhöhung von NT-proBNP bei Aufnahme in Bezug auf die Kurzzeit-Mortalität die prognostische Bedeutung von traditionellen Risikofaktoren, wie z.B. der NYHA-Klassifikation oder des Alters, überwiegt. Ein NT-proBNP-Wert höher 5180 pg/ml ist mit einer Odds Ratio von 5,2 für Sterblichkeit im Zeitraum von 76 Tagen verbunden (Januzzi, et al., 2006). Die Höhe der BNP-Werte vor Entlassung spiegelt ein erhöhtes Risiko für Tod und Rehospitalisation wider (Hazard Ratio von 15 bei Werten von mehr als 700 ng/l im Vergleich zu Werten kleiner 350 ng/l) (Logeart, et al., 2004) Eine 2004 veröffentlichte Studie betont die Bedeutung von seriellen NT-proBNP Bestimmungen während des Krankenhausaufenthaltes: es zeigte sich eine deutlich höhere Rehospitalisationsrate, wenn die Serumwerte nicht unter der Behandlung abfielen (Hazard Ratio von 16 bei Patienten mit einem Anstieg von 30 Prozent, im Vergleich zu den Patienten mit einem Abfall von mindestens 30 Prozent der Serum NT-proBNP Werte vor Entlassung) (Bettencourt, et al., 2004).

Ein weiterer prognostisch wichtiger Parameter bei Herzinsuffizienz ist das kardiale Troponin. Es konnte gezeigt werden, dass 30-70 Prozent der Patienten detektierbare Troponin-Werte im Plasma haben und damit eine Risikogruppe mit zweifach erhöhter Mortalität und dreifach erhöhter Rehospitalisierungsrate im Vergleich zu Patienten sind, die kein Troponin freisetzen (Gheorghiade, et al., 2005). Bei chronischer Herzinsuffizienz ist kardiales Troponin, gemessen mit hochsensitiven Bestimmungsverfahren, mittlerweile als Vorhersagewert für die Schwere und Prognose der Erkrankung etabliert. So haben Latini et al. 2007 gezeigt, dass in einer

Patientenkohorte von 4053 Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz nur bei 10% der Patienten Troponin T mit traditionellen Verfahren nachweisbar ist, im Vergleich zu 92% mit hochsensitiven Verfahren (hs-TnT). Ebenfalls korreliert erhöhtes Troponin T mit der Mortalität bei Herzinsuffizienz (Latini, et al., 2007). Tsutamoto et al. stellten fest, dass eine hohe Plasmakonzentration von hochsensitivem Troponin I ein unabhängiger prognostischer Parameter bei Patienten mit einer geringen linksventrikulären Ejektionsfraktion ist, während sie dieses für Troponin T - gemessen mit konventionellen Testverfahren - nicht belegen konnten (Tsutamoto, et al., 2010).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass Troponin und BNP unabhängige prognostische Marker sind, die mit einem erhöhten Risiko bei chronischer Herzinsuffizienz korrelieren. Sie repräsentieren unterschiedliche Mechanismen, die die Progression der Pumpschwäche begünstigen: cTn ist assoziiert mit myokardialen Zellschaden, BNP wird bei erhöhter linksventrikulärer Wandspannung freigesetzt (Ishii, et al., 2003, Metra, et al., 2007). Zur prognostischen Bedeutung von hochsensitivem Troponin bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz waren zum Zeitpunkt des Studienbeginns keine Daten vorhanden.

2.5 Fragestellung und Hypothesen

Zu Beginn der Studie lagen keine publizierten Daten zur prognostischen Bedeutung von hochsensitiven Troponin bei akuter dekompensierter Herzinsuffizienz vor. Lediglich Studien, die Testkits der vorherigen Generation nutzten, waren publiziert (Perna, et al., 2005, You, et al., 2007, Ilva, et al., 2008, Peacock, et al., 2008). Da in einer 2007 veröffentlichten Studie hochsensitives Troponin T (hs-TnT) bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz einen signifikanten Risikoparameter darstellte (Latini, et al., 2007), wollten wir untersuchen, ob diese Ergebnisse auf Patienten mit akuter Herzinsuffizienz übertragbar sind. In dieser prospektiven Studie haben wir den prädiktiven Wert von hochsensitivem Troponin T im Bezug auf den primären Endpunkt „kardialen Tod und Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ untersucht. Andere Biomarker (NT-proBNP, Copeptin und MR-proADM) wurden ebenfalls untersucht.

3 Material und Methodik

3.1 Ethische Aspekte und Registrierung

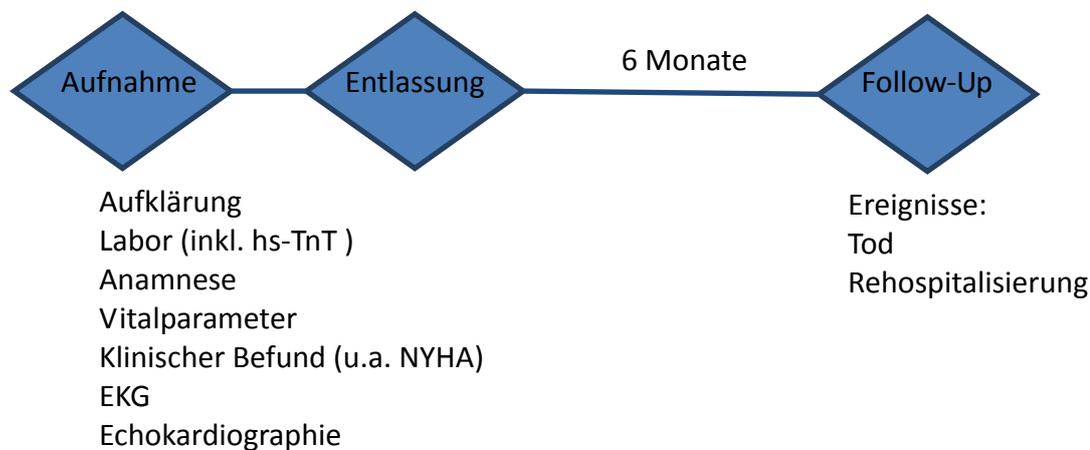
Die Studie wurde bei der Ethikkommission der Landesärztekammer des Saarlandes eingereicht und genehmigt. Das Studienprotokoll wurde bei clinicaltrials.gov registriert (NCT01429857). Die Patienten wurden über die Studie aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis (Aufklärungsbogen siehe Anhang). Die Datenerhebung im Rahmen der Studie hatte keinen Einfluss auf die Therapie der Patienten.

3.2 Studienaufbau

Die vorliegende Studie ist eine prospektive, nicht-interventionelle klinische Studie, in die Studie aufgenommen wurden Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz, die im Zeitraum von Februar 2010 bis Juli 2011 in den internistischen Kliniken der Universitätsklinik des Saarlandes stationär behandelt wurden.

Jeder Patient wurde ausführlich anamnestiziert und körperlich untersucht. Es erfolgte eine venöse Blutentnahme noch vor jeglicher Medikamentengabe, um unverfälschte Ausgangswerte zu erhalten. Herzfrequenz und Blutdruck wurden aufgezeichnet, ein Elektrokardiogramm und eine Röntgenuntersuchung des Thorax sowie ein Echokardiogramm durchgeführt. Nach Zusammenschau der vorliegenden Befunde wurde die Diagnose der kardialen Dekompensation gestellt. Falls erforderlich wurden die Patienten sofort auf die internistische Intensivstation verlegt. Die Patienten wurden nach Rekompensation in die ambulante Weiterbehandlung entlassen und nach sechs Monaten telefonisch zu ihrem aktuellen Gesundheitszustand befragt.

Abbildung 3.2.1 Studiendesign



3.3 Studienendpunkte

Das Ziel dieser prospektiven, nicht-interventionellen Studie ist, die prognostische Bedeutung von hochsensitivem Troponin T bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz zu untersuchen. Der primäre Studienendpunkt war das Auftreten eines kardialen Todes oder einer Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz innerhalb der ersten 180 Tage nach Entlassung, im Folgenden auch als kardiales Ereignis bezeichnet. Sekundäre Endpunkte waren das Auftreten von Todesfällen allgemein, das Auftreten von kardialen Ereignissen bei erniedrigter und normaler glomerulären Filtrationsrate, sowie bei einer Subgruppe der Zusammenhang von MR-proADM bzw. Copeptin und kardialen Ereignissen.

3.4 Patientenpopulation

3.4.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden alle Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz aufgenommen, nicht selektioniert nach Genese der Herzinsuffizienz (rechtskardiale, linkskardiale und globale kardiale Dekompensation). Die Diagnose erfolgte auf der Basis der klinischen Befunde in Kombination mit dem radiologischen Befund. Eingeschlossen wurden Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 89 Jahren. Ein Hämoglobin-Wert von mindestens 8 g/l wurde vorausgesetzt, um auszuschließen, dass die akute Dyspnoe auf einer Anämie beruhte.

3.4.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten mit einer primär extrakardialer Genese der Symptomatik, wie zum Beispiel Lungenarterienembolie, Trauma, oder einer hydropischen Dekompensation im Rahmen einer Niereninsuffizienz oder Leberinsuffizienz. Patienten mit akutem Myokardinfarkt, diagnostiziert durch einen dynamischen Troponinanstieg innerhalb der 3 Stunden-Kontrolle sowie EKG-Veränderungen, wurden nicht aufgenommen. Sollte in den letzten 3 Monaten ein Myokardinfarkt aufgetreten sein, waren diese Patienten ebenfalls nicht für die Studie geeignet.

3.5 Anamnese und körperliche Untersuchung

3.5.1 Anamnese

Bei Aufnahme wurden alle Patienten ausführlich anamnestisch befragt. Größe, Gewicht und Alter wurden erhoben, ebenso wie kardiologisch relevante Vorerkrankungen: bestehende koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder Schlaganfall in der Vorgeschichte. Die relevante Dauermedikation in Bezug auf die Herzinsuffizienz wurde für die Studie festgehalten: Betablocker, ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Aldosteron-Antagonisten, Diuretika, Digitalis und Amiodaron. Die Patienten wurden befragt, ob sie bereits eine Device-Therapie (Schrittmacher, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator) erhalten hatten.

3.5.2 Körperliche Untersuchung

Bei der stationären Aufnahme wurden die Patienten ausführlich körperlich untersucht. Die Dyspnoe der Patienten wurde anhand des New York Heart Association (NYHA) Stadiums kategorisiert:

- NYHA I: keine inadäquate Erschöpfung bei alltäglichen Belastungen
- NYHA II: alltägliche Belastungen verursachen Erschöpfung
- NYHA III: geringe körperliche Belastungen verursachen Erschöpfung, keine Beschwerden in Ruhe
- NYHA IV: Beschwerden bei allen körperlichen Belastungen und in Ruhe (Hoppe, et al., 2005).

Des Weiteren wurden folgende körperliche Symptomen der akuten Herzinsuffizienz erfasst: Pulmonale Rasselgeräusche, periphere Ödeme, klinisch palpabler Aszites und gestaute Jugularvenen. Die nachfolgenden Vitalparameter wurden erfasst: Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck.

Als Ergänzung zu den Standarduntersuchungsbögen der internistischen Klinik wurde für Anamnese und körperliche Untersuchung ein spezielles Untersuchungsprotokoll ausgefüllt (siehe Anhang).

3.6 Blutproben und Laborwerte

3.6.1 Blutproben

Direkt nach Vorstellung in der internistische Notaufnahme bzw. nach Hospitalisierung wurde eine venöse Blutprobe jedes Patienten asserviert (jeweils ein Röhrchen Serum, Citrat, Plasma, EDTA). Laborparameter, die bei Patienten im Notfall bestimmt werden, wurden sofort im Zentrallabor des UKS analysiert. Verbleibende Serum und Plasmaproben wurden im Zentrallabor der Universitätsklinik des Saarlandes bei minus achtzig Grad Celsius eingefroren.

3.6.2 Laborparameter

Aus den Laborparameter wurden folgende Laborwerte für die Studie ausgewertet: Hämoglobin, Natrium, Kreatinin, Harnstoff, ASAT, gamma-GT, CRP, CK, CK/MB, hs-TnT. Aus den tiefgefrorenen Proben wurde folgende Biomarker analysiert: Cystatin C, NT-proBNP und bei einer Teil der Patienten (n=106) MR-proADM und Copeptin.

3.6.3 Testsysteme

Die Laborparameter wurden mit den qualitätsgesicherten Standardmethoden des Zentrallabors bestimmt. Die glomeruläre Filtrationsrate als Marker der Nierenfunktion wurde nach der Formel von Flodin et al. abgeschätzt: $GFR (ml/min/1,73m^2) = 79,901 \times (Cystatin\ C (mg/l))^{-1,4389}$ (Flodin, et al., 2007). Um NT-proBNP-Werte zu messen wurde im Zentrallabor der Universitätsklinik des Saarlandes ein Elektrochemilumineszenz-Assay (ECLIA) durchgeführt. Folgende Grenzwerte zu NT-proBNP sind in den Leitlinien festgehalten: Ein NT-proBNP-Wert kleiner 300 pg/ml spricht gegen eine Herzinsuffizienz (McMurray, et al., 2012). Hingegen machen NT-proBNP-Werte größer als 2000 pg/ml eine Herzinsuffizienz sehr wahrscheinlich (Dickstein, et al., 2008).

Zur Bestimmung des hochsensitiven Troponin T kommt an der Universitätsklinik des Saarlandes das Testsystem „Elecsys Troponin T high sensitive“ von Roche zum Einsatz. Die untere Nachweisgrenze dieses Testsystems ist ≤ 5 pg/ml, das 99. Perzentil der gesunden Referenzgruppe 14 pg/ml (Reichlin, et al., 2009). Es bestehen drei Bereiche: nicht pathologisch (≤ 14 pg/ml), Observationsbereich mit Kontrolle 3 Stunden nach Erstbestimmung (14-50 pg/ml) und pathologischer Bereich (>50 pg/ml). Zur Bestimmung von MR-proADM wurde, wie in der BACH-Studie („Biomarkers in ACute Heart failure“), ein „sandwich chemiluminescence immunoassay“ mit dem KRYPTOR System (BRAHMS AG, Hennigsdorf/Berlin, Germany) durchgeführt (Maisel, et al., 2010). Copeptin wurde durch folgendes Testsystem gemessen: „sandwich immunoluminometric assay“ (BRAHMS AG, Hennigsdorf, Berlin, Germany) (Tentzeris, et al., 2011).

3.7 Elektrokardiogramm

Bei Aufnahme wurde das Ruhe-12-Kanal-Elektrokardiogramm nach folgenden Gesichtspunkten ausgewertet: Herzrhythmus (Sinusrhythmus, Vorhofflimmern), Herzfrequenz, Schrittmacheraktionen, PQ, QRS, QT-Zeiten, Blockbilder.

3.8 Echokardiographie

Im Rahmen des stationären Aufenthaltes wurde bei allen Patienten eine Echokardiographie durchgeführt, es sei denn diese Untersuchung war bereits in einem Zeitraum bis 3 Monate vor Aufnahme erfolgt. Folgende Parameter wurden hierbei erfasst:

- Visuelle Einschätzung der globalkardialen Funktion (normal, niedrig-normal, geringgradig eingeschränkt, mittelgradig eingeschränkt, mittel-bis hochgradig eingeschränkt, hochgradig eingeschränkt)
- fractional shortening (FS) in Prozent
- Ejektionsfraktion (EF) des linken Ventrikels in Prozent (gemessen nach der Simpson-Methode)
- linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD) in Millimeter.

3.9 Nachuntersuchung

Mit den Patienten wurde vereinbart, dass sie sechs Monate nach der Entlassung aus der stationären Behandlung telefonisch kontaktiert und nach ihrem aktuellen gesundheitlichen Status befragt werden (Nachuntersuchungsprotokoll siehe Anhang). Sollten die Patienten telefonisch nicht erreichbar sein, wurde der Hausarzt kontaktiert.

3.10 Statistische Methoden

Die Studiendaten wurden auf den Erhebungsbögen dokumentiert (Untersuchungsprotokoll und Nachuntersuchungsprotokoll siehe Anhang). Die Daten wurden in eine Excel-Tabelle (Microsoft Excel 2007) übertragen und die statistischen Analysen mit IBM SPSS Version 19 für Windows durchgeführt. Nominale Variablen wurden als absolute Anzahl und Prozent angegeben, skalierte Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung bei Normalverteilung oder als Median (Interquartilsabstand). Ereignisraten wurden mit Kaplan-Meier-Analysen berechnet. Vergleiche zwischen Kaplan-Meier-Kurven wurden mit Log rank-Tests durchgeführt. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Grafiken wurden mit Microsoft Excel 2007 und IBM SPSS 19 erstellt.

Folgende Endpunkte wurden ausgewertet:

- primärer Endpunkt
 - kardialer Tod oder Rehospitalisierung wegen dekompensierter Herzinsuffizienz
- Sekundäre Endpunkte
 - Tod im stationären Indexaufenthalt
 - nicht-kardialer Tod
 - Hospitalisierung aufgrund anderer kardialer Ursache

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

In die Studie wurden 256 Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz aufgenommen, die in der internistischen Klinik der Universität des Saarlandes behandelt wurden.

Das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen; 54 Prozent waren Männer, 46 Prozent waren Frauen. Das Alter der Patienten betrug im Median 77,5 Jahre. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt des Eintretens in die Studie 33 Jahre, der älteste 89 Jahre.

Tabelle 4.1.1 Demographische Daten

	Median (IQR)	Mittelwert (\pmSD)
Alter (Jahre)	77.5 (70-83)	75 (\pm 10,6)
BMI (kg/m ²)	28 (25-34)	29,4 (\pm 6,4)
	Anzahl Patienten (Prozent)	
Geschlecht (weiblich)	117 (45,7%)	

Kardiovaskuläre Grunderkrankungen waren häufig vertreten. Bei 50,4 Prozent der Patienten war eine koronare Herzerkrankung bekannt, eine arterielle Hypertonie bei 73,8 Prozent sowie ein ischämischer Insult bei 17,2 Prozent. Daneben war bereits vor Aufnahme bei 57% der Patienten ein intermittierendes oder permanentes Vorhofflimmern vorhanden. Als zusätzlicher Risikofaktor lag bei fast 40% der Patienten ein Diabetes mellitus Typ 2 vor.

Tabelle 4.1.2 Komorbiditäten

	Anzahl Patienten (Prozent)
KHK	129 (50,4%)
VHF	145 (56.6%)
Diabetes mellitus	98 (38,3%)
Arterielle Hypertonie	189 (73,8%)
COPD	42 (16,4%)
Ischämischer Insult	44 (17,2%)

Bei Aufnahme wurden die Vitalparameter erfasst. Der mittlere Blutdruck lag systolisch bei 139 mmHg und diastolisch bei 79 mmHg, die mittlere Herzfrequenz bei 90/min.

Tabelle 4.1.3 Vitalparameter

	Median (IQR)	Mittelwert (\pmSD)
Blutdruck systolisch (mmHg)	135 (120-153)	139 (\pm 30)
Blutdruck diastolisch (mmHg)	80 (70-87)	79 (\pm 16)
Herzfrequenz (Schläge/min)	85 (69-106)	90 (\pm 28)
	Anzahl Patienten (Prozent)	
Systolischer Blutdruck \geq 180 mmHg	24 (9,8%)	
Systolischer Blutdruck $<$ 110 mmHg	28 (11,5%)	

Bei 235 Patienten (91,8% der Studienpopulation) ließen sich exakte Angaben zur medikamentösen Dauertherapie erheben. Für die Studie wurde nur die für die Herzinsuffizienz relevante Medikation erfasst. Die Patienten, bei denen eine Medikamentenanamnese möglich war, nahmen zu 74 Prozent Beta-Blocker und 75 Prozent Diuretika dauerhaft ein. Ebenfalls war bei der Mehrzahl der Patienten (71,6%) eine Therapie mit ACE-Hemmern (ACEI) bzw. Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) etabliert. Aldosteron-Antagonisten waren nur bei 20,9 Prozent der Patienten Bestandteil der Dauermedikation.

Tabelle 4.1.4 Herzinsuffizienzmedikation

	Anzahl Patienten (Prozent)
Beta-Blocker	174 (74%)
ACEI/ARB	169 (71,6%)
Aldosteron-Antagonisten	49 (20,9%)
Digitalis	28 (11,9%)
Diuretikum	177 (75%)
Amiodaron	18 (7,6%)

45 (17,6%) Patienten waren bei Aufnahme Träger eines Herzschrittmachers. 24 (9,4%) der Patienten hatten einen implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD).

Tabelle 4.1.5 Herzschrittmacher

	Anzahl Patienten (Prozent)
Schrittmacher	45 (17,6%)
ICD	24 (9,4%)

4.2 Klinische Untersuchungsbefunde

4.2.1 Körperliche Untersuchung

Klinisch präsentierten die Patienten eindeutige Zeichen der kardialen Dekompensation. Die Einschätzung des Schweregrades der akuten Herzinsuffizienz erfolgte mittels der NYHA Klassifikation. Bei 222 (87%) der Patienten konnte diese Einteilung erhoben werden, wobei über 80 Prozent eine höhergradige Atemnot verspürten (NYHA III + IV). Bei den restlichen 34 (13%) Patienten waren die Angaben nicht eindeutig, so dass keine Zuordnung zum NYHA-Stadium möglich war.

Tabelle 4.2.1 NYHA Stadium

NYHA Stadium	Anzahl Patienten (Prozent)
I	5 (2,9%)
II	10 (3,9%)
III	81 (31,7%)
IV	126 (49,2%)
Keine Zuordnung	34 (13,3%)

Die körperliche Untersuchung ergab bei 66,8 Prozent der Patienten periphere Ödeme sowie bei 64,1 Prozent Zeichen der Überwässerung des Lungenkreislaufs in Form von pulmonalen Rasselgeräuschen. Die pulmonal-venöse Stauung konnte in einer Röntgenuntersuchung des Thorax bei fast allen Patienten (91,4%) nachgewiesen werden. Ein klinisch relevanter Aszites war bei 21 (8,2%) Patienten palpabel.

Tabelle 4.2.2 Körperliche Untersuchung

	Anzahl Patienten (Prozent)
Pulmonale Rasselgeräusche	164 (64,1%)
Periphere Ödeme	171 (66,8%)
Aszites	21 (8,2%)
Jugularvenenstauung	10 (3,9%)
Pulmonal-venöse Stauung (radiologisch)	234 (91,4%)

4.2.2 Elektrokardiogramm

Im 12-Kanal-EKG wurde bei 45 Prozent der Patienten ein eigenständiger Sinusrhythmus festgestellt. Bei circa der Hälfte der Patienten ergab sich Vorhofflimmern als Grundfrequenz, welches sich in über 1/3 der Fälle (37%) tachyarrhythmisch präsentierte.

Tabelle 4.2.3 EKG-Rhythmusanalyse

	Anzahl Patienten (Prozent)
Sinusrhythmus	116 (45,3%)
Schrittmacher geführtes EKG	28 (10,9%)
Vorhofflimmern	122 (47,7%)
• Tachykardes Vorhofflimmern	45 (37%)
• Normofrequentes Vorhofflimmern	77 (63%)

Die gemessenen EKG-Zeiten zeigten bei 33 Prozent der Patienten einen verbreiterten QRS-Komplex ≥ 120 ms. Bei 13 Prozent der Patienten mit Sinusrhythmus war die PQ-Zeit pathologisch verlängert.

Tabelle 4.2.4 EKG-Streckenauswertung

	Anzahl Patienten (Prozent)
PQ-Intervall > 200 ms	15 (13%)
QRS-Komplex > 120ms	84 (33%)
QT-Zeit > 500ms	10 (4%)

Die meisten Patienten mit ventrikulärer Reizleitungsblockade wiesen einen Linksschenkelblock auf.

Tabelle 4.2.5 EKG-Blockbilder

	Anzahl Patienten (Prozent)
Linksschenkelblock (LSB)	45 (17,6%)
Rechtsschenkelblock (RSB)	19 (7,4%)
Inkompletter RSB	10 (3,9%)
Links-anteriorer Hemiblock	12 (4,7%)

4.2.3 Echokardiogramm

Mittels transthorakaler Echokardiographie wurde bei über 50% der Patienten visuell eine mindestens mittelgradig eingeschränkte Pumpfunktion festgestellt. Bei circa 30% der Patienten wurde eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) unter 35% bestimmt. Knapp die Hälfte der Patienten hatte einen linksventrikulären enddiastolischen Diameter (LVEDD) von mehr als 55 mm.

Tabelle 4.2.6 Echokardiogramm

	Median (IQR)	Mittelwert (\pmSD)
FS (%)	23 (16-31)	24,1 (\pm 9,3)
LVEF (%)	46 (33-62)	47,6 (\pm 17,4)
LVEDD (mm)	54 (48-61)	55 (\pm 10)
	Anzahl Patienten (Prozent)	
LVEF \leq 35%	72 (29,6%)	
Pumpfunktion mittelgradig-hochgradig eingeschränkt	131 (53%)	
LVEDD \geq 55 mm	113 (48,1%)	

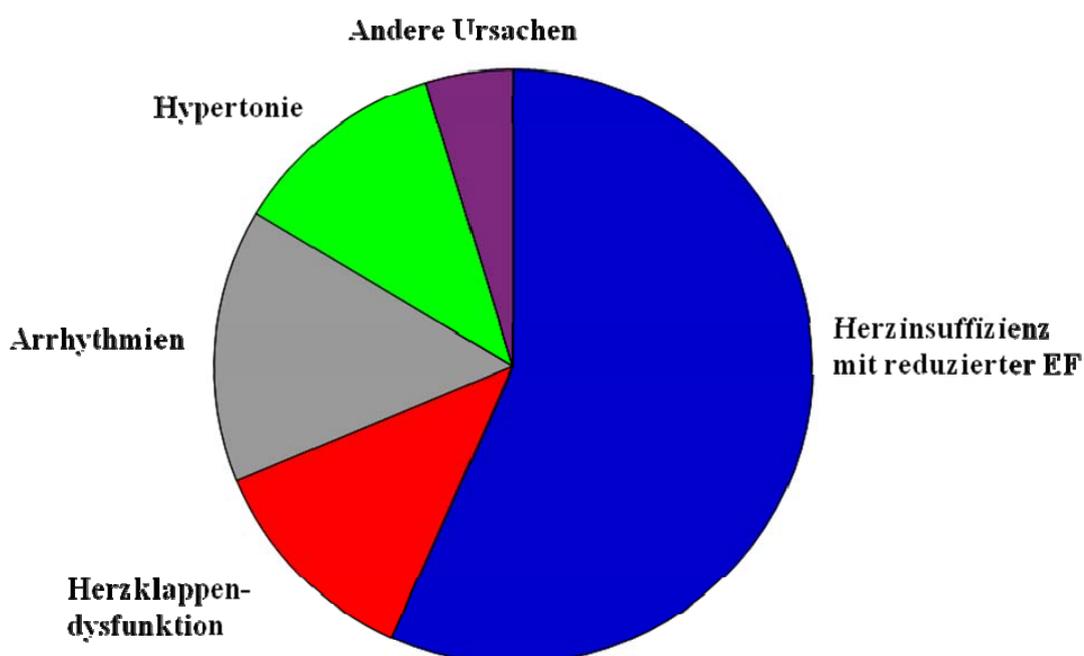
4.2.4 Ätiologie der dekompensierten Herzinsuffizienz

Die Ätiologie der akuten Herzinsuffizienz beruhte bei den meisten Patienten unserer Studie auf einer ischämischen Kardiomyopathie. Seltener waren eine Herzklappenerkrankung, eine hypertensive Entgleisung oder eine tachykarde bzw. bradykarde Arrhythmie Grund der akuten Dekompensation.

Tabelle 4.2.7 Auslöser der akuten Herzinsuffizienz

	Anzahl Patienten (Prozent)
Herzinsuffizienz mit reduzierter EF	145 (56,6%)
• Ischämische Kardiomyopathie	79 (54,5%)
• Nicht-Ischämische Kardiomyopathie	66 (45,5%)
Herzklappendysfunktion	31 (12,1%)
Arrhythmien	38 (14,8%)
Hypertensive Kardiomyopathie	30 (11,7%)
Andere Ursachen	12 (4,7%)

Abbildung 4.2.1 Auslöser der akuten Herzinsuffizienz



4.3 Laborbefunde

4.3.1 Laborparameter

Bei Aufnahme wurden zur Abklärung anderer Ursachen der Dyspnoe und hydropischen Dekompensation unterschiedliche Laborparameter abgenommen. Der durchschnittliche Hämoglobin-Wert des Studienkollektivs lag bei 13 mg/dl (über 90% mindestens 10 mg/dl). Um als Grund der Überwässerung eine terminale Niereninsuffizienz auszuschließen, wurden Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, entsprechend einer GFR <15 ml/min, ausgeschlossen.

Tabelle 4.3.1 Laborwerte

Laborwert	Median (IQR)	Mittelwert (\pmSD)
Hämoglobin (g/l)	13 (11,4-14,1)	12,8 (\pm 1,9)
Kreatinin (mg/dl)	1,2 (1-1,5)	1,2 (\pm 0,38)
Harnstoff (mg/dl)	52 (39-74)	60 (\pm 30)
Cystatin C (mg/l)	1,4 (1,1-1,9)	1,6 (\pm 0,68)
Berechnete GFR via Cystatin C (ml/min)	48 (31-68)	53 (\pm 31)
Natrium (mmol/l)	141 (138-143)	140 (\pm 4,6)
ASAT (U/l)	32 (26-43)	41 (\pm 50)
Gamma GT (U/l)	55 (34-109)	91 (\pm 106)
CRP (mg/l)	9,2 (4,3-24)	22,5 (\pm 38)
CK (U/l)	89 (58-120)	141 (\pm 525)
CK/MB (U/l)	21 (16-28)	27 (\pm 26)

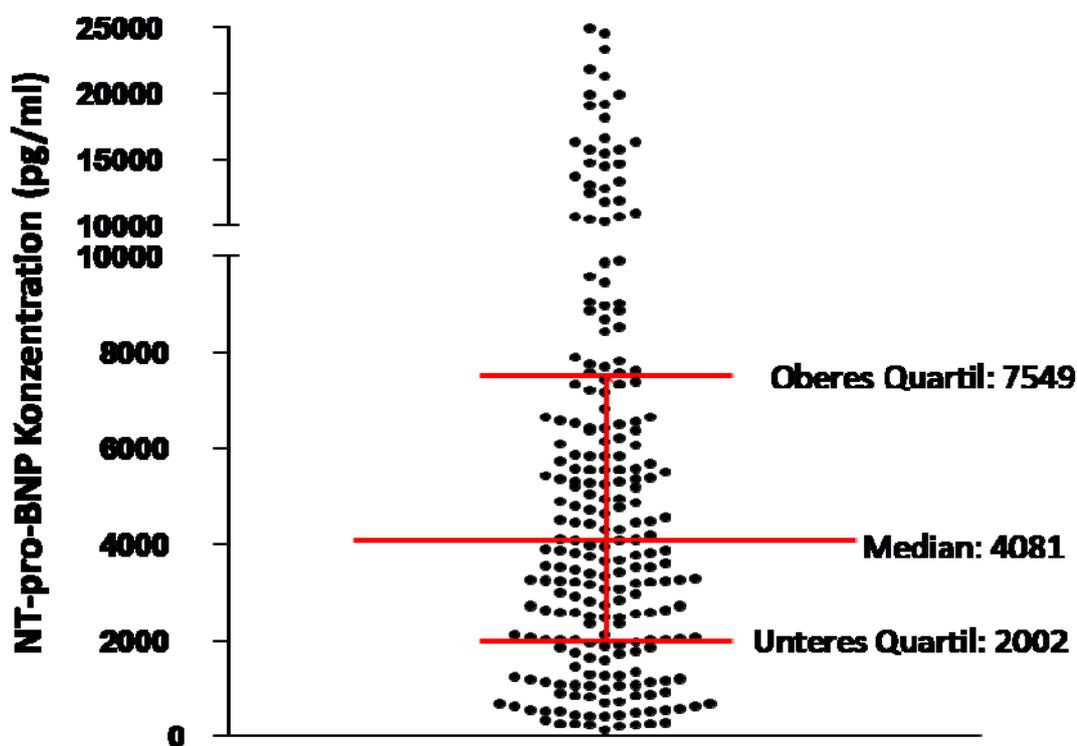
Tabelle 4.3.2 Nierenfunktion nach KDQOI

	Anzahl Patienten (Prozent)
GFR 60-90 ml/min	N=83 (32,4%)
GFR 30-60 ml/min	N=112 (43,8%)
GFR 15-30 ml/min	N=61 (23,8)

4.3.2 Kardiale Biomarker

Über 75 Prozent der bestimmten NT-proBNP-Ergebnisse lagen bei Aufnahme über 2000 pg/ml, was die Schwere der Herzinsuffizienz im Studienkollektiv bestätigt. Der Median war 4081 pg/ml (IQR 2002-7549 pg/ml); 25 Prozent der Patienten hatten Werte über 7500 pg/ml.

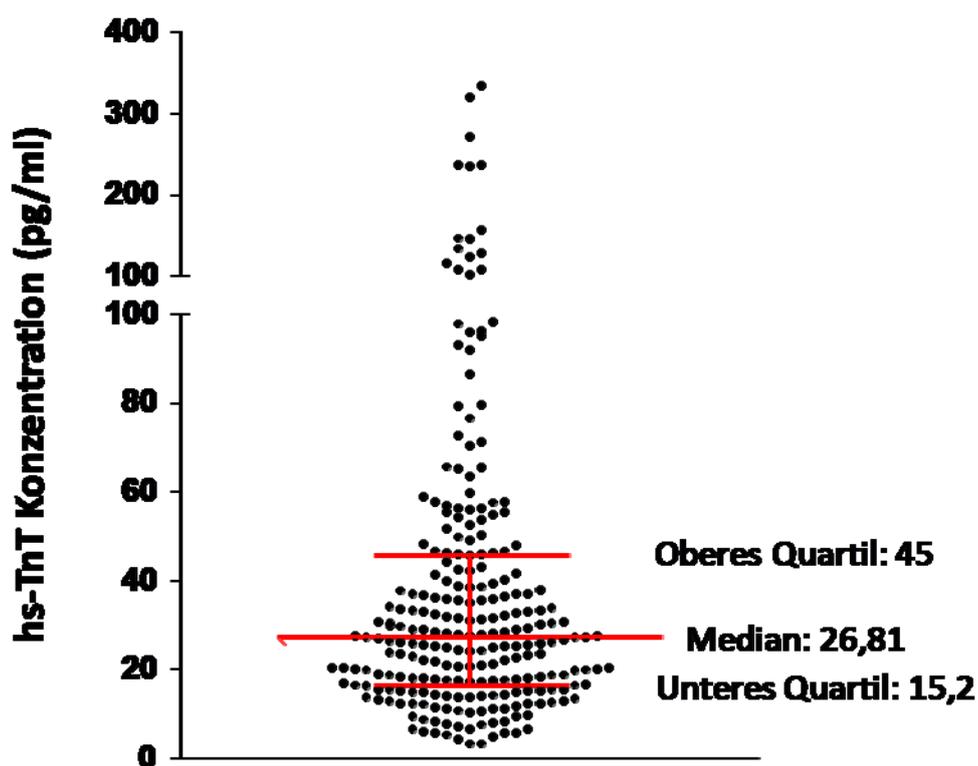
Abbildung 4.3.1 NT-proBNP bei Aufnahme



Auch die hochsensitiven Troponin T-Werte waren meist im pathologischen Bereich, d.h. mehr als 14 pg/ml. 78,5 Prozent der Bestimmungen ergaben ein hs-TnT über 14 pg/ml. Bei 20,3 Prozent der Patienten war das Troponin auf über 50 pg/ml erhöht. Der Median lag bei 26,81 pg/ml (IQR 15,2-45 pg/ml).

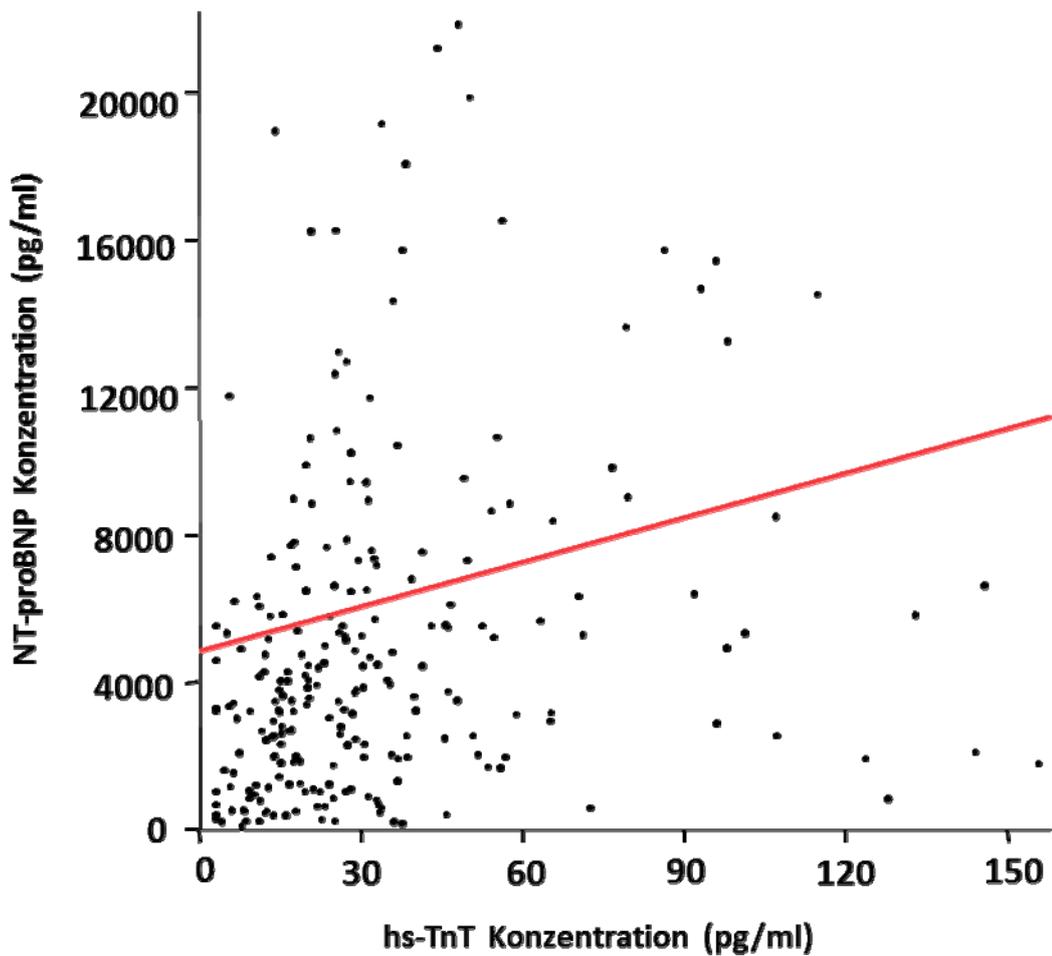
Um einen akuten Myokardinfarkt differentialdiagnostisch auszuschließen wurde bei allen Patienten mit einem erhöhten hs-TnT-Wert eine Verlaufskontrolle nach drei Stunden durchgeführt. Wenn keine relevante hs-TnT-Dynamik vorlag, d.h. weniger als 20 Prozent Erhöhung, wurde die pathologische Erhöhung als Folge einer kardialen Dekompensation und nicht als akut interventionsbedürftige Koronarstenose gewertet.

Abbildung 4.3.2 hs-TnT bei Aufnahme



In der Studienpopulation zeigte sich eine mäßige, aber signifikante Korrelation zwischen NT-proBNP und hochsensitiven Troponin T ($p < 0,0001$, $r = 0,296$ (Pearson)).

Abbildung 4.3.3 Korrelation NT-proBNP und hs-TnT



4.4 Klinischer Verlauf

Während des stationären Aufenthaltes wurden 15 (5,9%) Patienten einer Intervention im Rahmen einer Koronarangiographie zugeführt und 13 (5,1%) Patienten zur Versorgung von Klappendefekten in die Herz-Thorax-Chirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes verlegt. Bei keinem Patienten wurde die Koronarangiographie aufgrund eines akuten Myokardinfarktes durchgeführt. Die mediane Krankenhausverweildauer lag bei 9 Tagen. Im Rahmen des Indexaufenthaltes kam es zu 12 Todesfällen.

Tabelle 4.4.1 Klinischer Verlauf

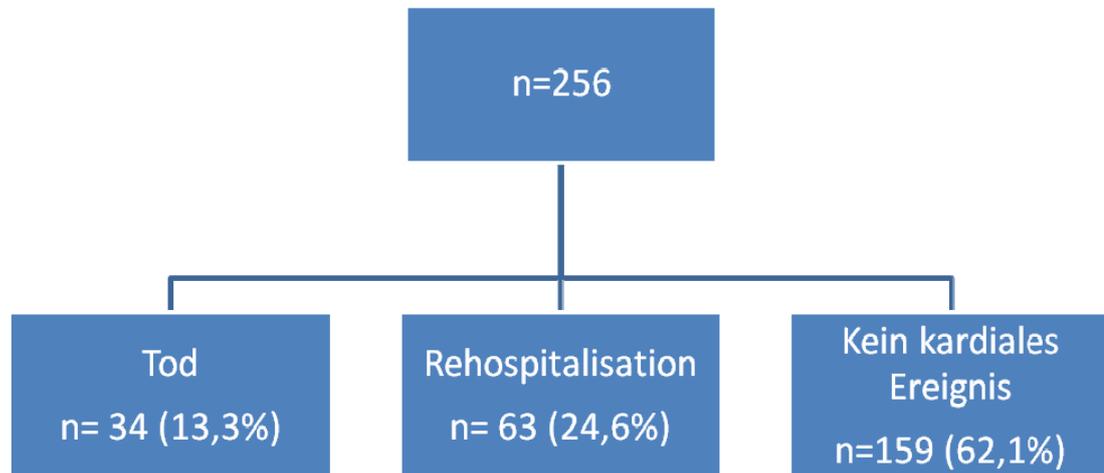
	Anzahl Patienten (Prozent)	
Koronarinterventionen	15 (5,9%)	
Herz-OP	13 (5,1%)	
Tod beim Indexaufenthalt	12 (4,7%)	
	Median (IQR)	Mittelwert (\pmSD)
Stationäre Verweildauer	9 (6-14)	12 (\pm 12)

Insgesamt verstarben 34 (13%) Patienten des Untersuchungskollektivs im Beobachtungszeitraum, davon ließen sich 24 (9,4%) Todesfälle auf eine kardiale Ursache zurückführen. 63 (25%) Patienten wurden wegen einer erneuten Verschlechterung der Herzinsuffizienz rehospitalisiert. Bei 28 (11%) Patienten wurde eine erneute Krankenhausaufnahme aufgrund anderer kardialer Ursachen notwendig. Bei 159 (62%) Patienten trat innerhalb von 180 Tagen nach Entlassung kein kardiales Ereignis ein.

Tabelle 4.4.2 Eintritt eines kardialen Ereignisses

	Anzahl Patienten (Prozent)
Tod allgemein	34 (13,3%)
Tod kardial	24 (9,4%)
Rehospitalisation wegen Herzinsuffizienz	63 (24,6%)
Rehospitalisation anderer kardialer Genese	28 (10,9%)

Abbildung 4.4.1 Ereignisraten



4.5 Primärer Endpunkt

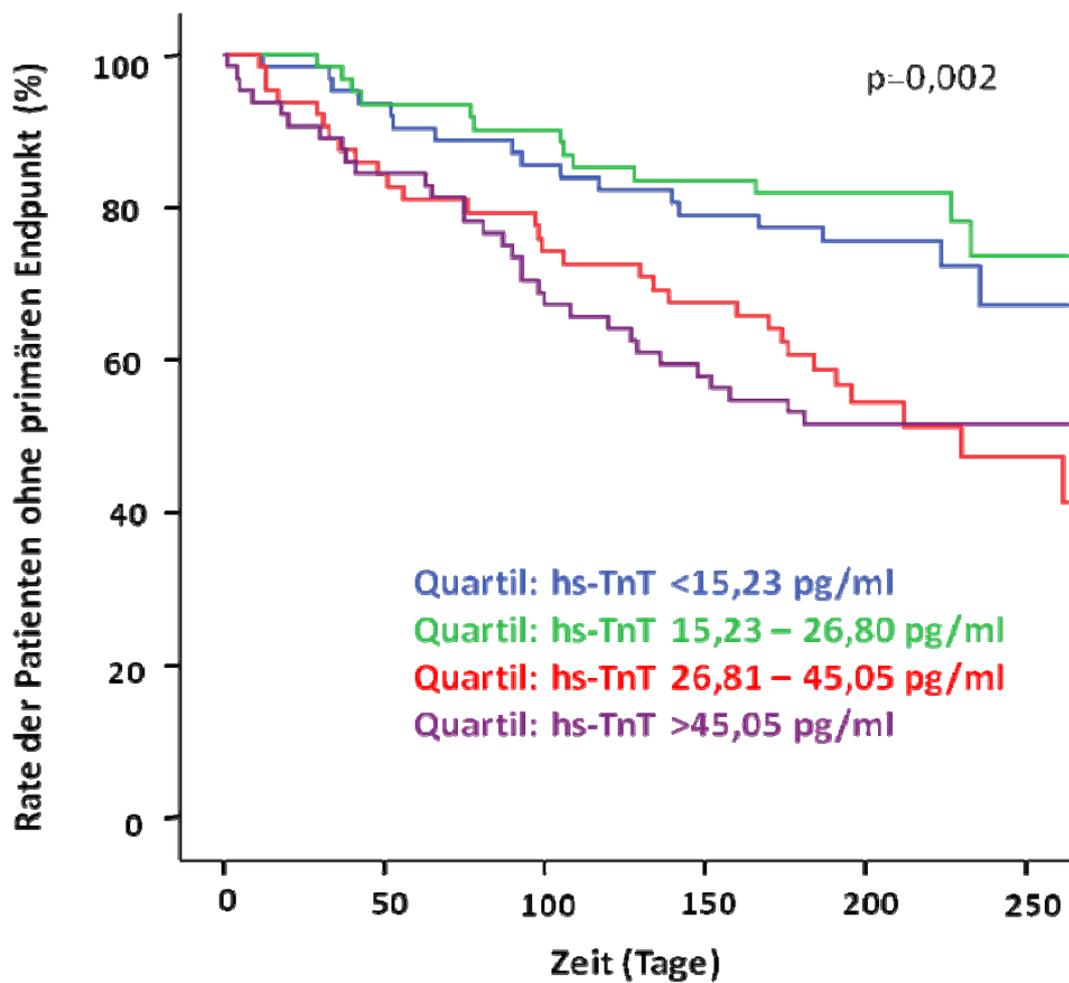
Die Analyse des primären Endpunktes „Tod oder Rehospitalisierung aufgrund einer erneut dekompensierten Herzinsuffizienz“ zeigte eine Häufung kardialer Ereignisse in Abhängigkeit von der Konzentration des hochsensitiven Troponins. Traten bei Troponin-Werten bis 26,8 pg/ml (Median) bei 20 bis 30 Prozent der Patienten der primäre Endpunkt auf, waren ab einem Troponin-Wert größer als 26,8 pg/ml circa 50 Prozent der Patienten von kardialer Rehospitalisierung oder Tod betroffen.

Tabelle 4.5.1 Primärer Endpunkt in Abhängigkeit der hs-TnT-Quartile

hs-TnT	Anzahl Ereignisse (Prozent)
1. Quartil (< 15,23 pg/ml), n=64	19 (29,7%)
2. Quartil (15,23 – 26,80 pg/ml), n=64	15 (23,4 %)
3. Quartil (26,81-45,05 pg/ml), n=64	31 (48,4%)
4. Quartil (>45,05 pg/ml), n=64	32 (50%)

Die mediane Zeit bis zum Eintreten des primären Endpunktes betrug 198 (IQR: 106 – 228) Tage. Der Unterschied zwischen den Ereignisraten war signifikant für die Quartile (Log rank-Test p = 0,002).

Abbildung 4.5.1 Kaplan-Meier Analyse für den primären Endpunkt in Abhängigkeit der hs-TnT-Quartile



4.6 Sekundäre Endpunkte

4.6.1 Kardialer Tod

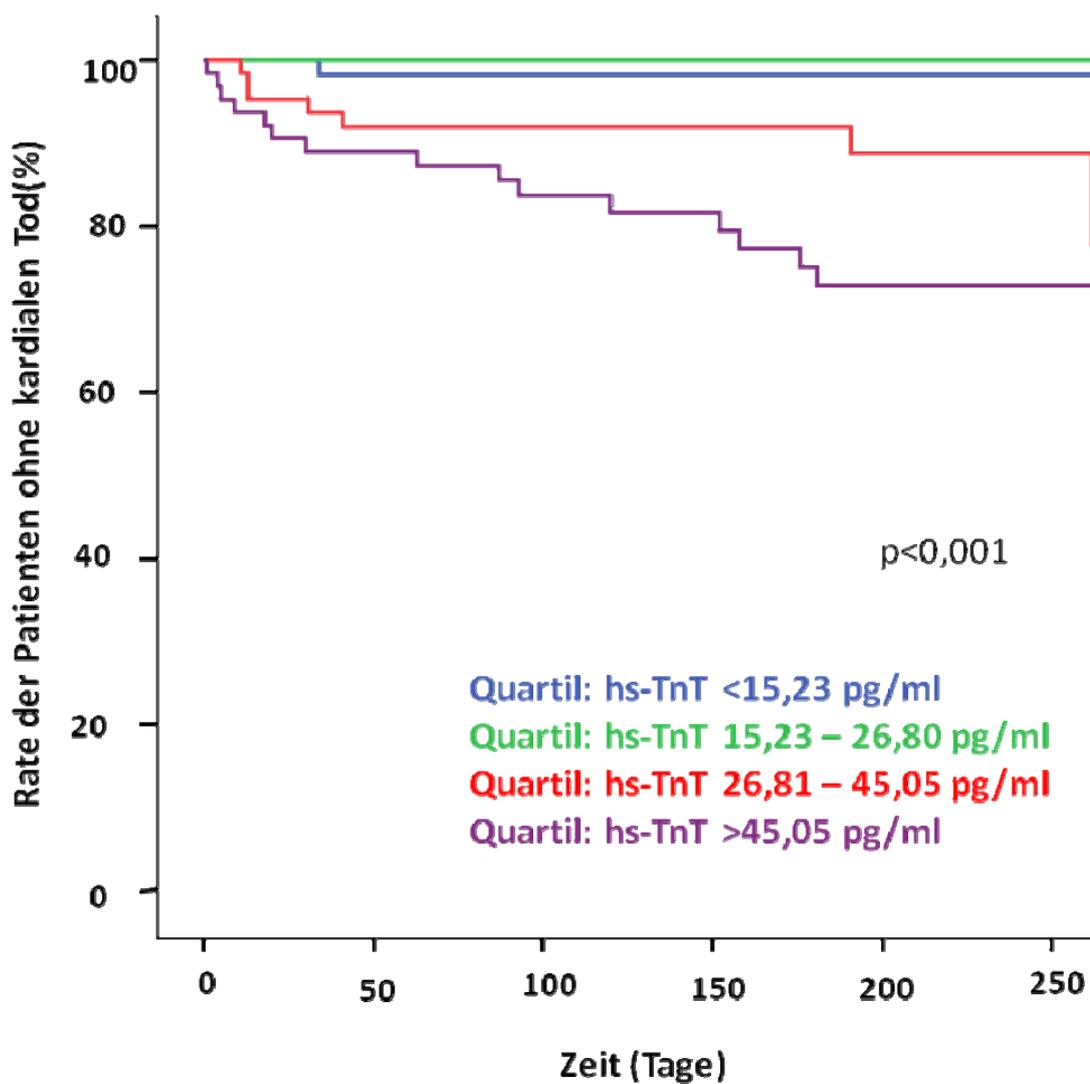
70 Prozent der Sterbefälle waren kardial bedingt. Während es in den ersten beiden Quartilen bzw. bei einem Troponin unterhalb 26,8 pg/ml nur einen kardialen Todesfall gab, starben bei einem hs-TnT über 26,8 pg/ml 23 Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes. In der Subgruppe der Studienpatienten mit einem Troponin größer als 45 pg/ml (4. Quartil) erlag ein Viertel der Patienten einem kardialen Tod innerhalb des Beobachtungszeitraums.

Tabelle 4.6.1 Kardialer Tod in Abhängigkeit der hs-TnT-Quartile

hs-TnT	Anzahl Patienten (Prozent)
1. Quartil (< 15,23 pg/ml) n=64	1 (1,6%)
2. Quartil (15,23 – 26,80 pg/ml) n=64	0 (0%)
3. Quartil (26,81-45,05 pg/ml) n=64	7 (10,9%)
4. Quartil (>45,05 pg/ml) n=64	16 (25%)

Der Unterschied zwischen den Quartilen im Bezug auf den kardialen Tod war hoch signifikant (Log rank-Test $p < 0,0001$).

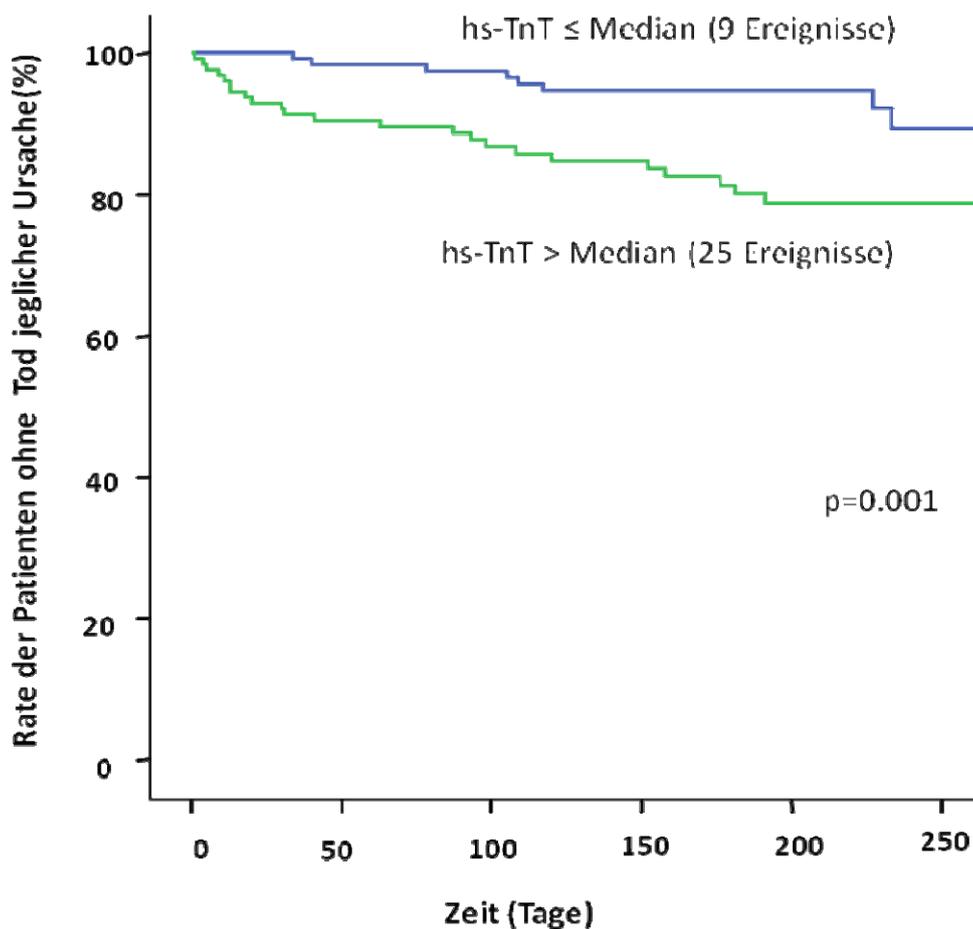
Abbildung 4.6.1 Kaplan-Meier-Analyse für kardialen Tod in Abhängigkeit der hs-TnT-Quartile



4.6.2 Tod jeglicher Ursache

Ebenso wie mit kardialen Tod korrelierte eine Erhöhung von hs-TnT auch mit dem Gesamtüberleben. Bei einem hochsensitiven Troponin T von weniger als 26,8 pg/ml (Median) traten insgesamt 9 Todesfälle auf. Im Vergleich dazu starben bei einem Troponin T oberhalb des Medians 25 Patienten. Die unterschiedlichen Ereignisraten der Gesamtsterblichkeit in Abhängigkeit des Medians der hs-TnT-Konzentration (<26,8 pg/ml vs. $\geq 26,8$ pg/ml) waren statistisch signifikant (Log rank-Test $p=0.001$)

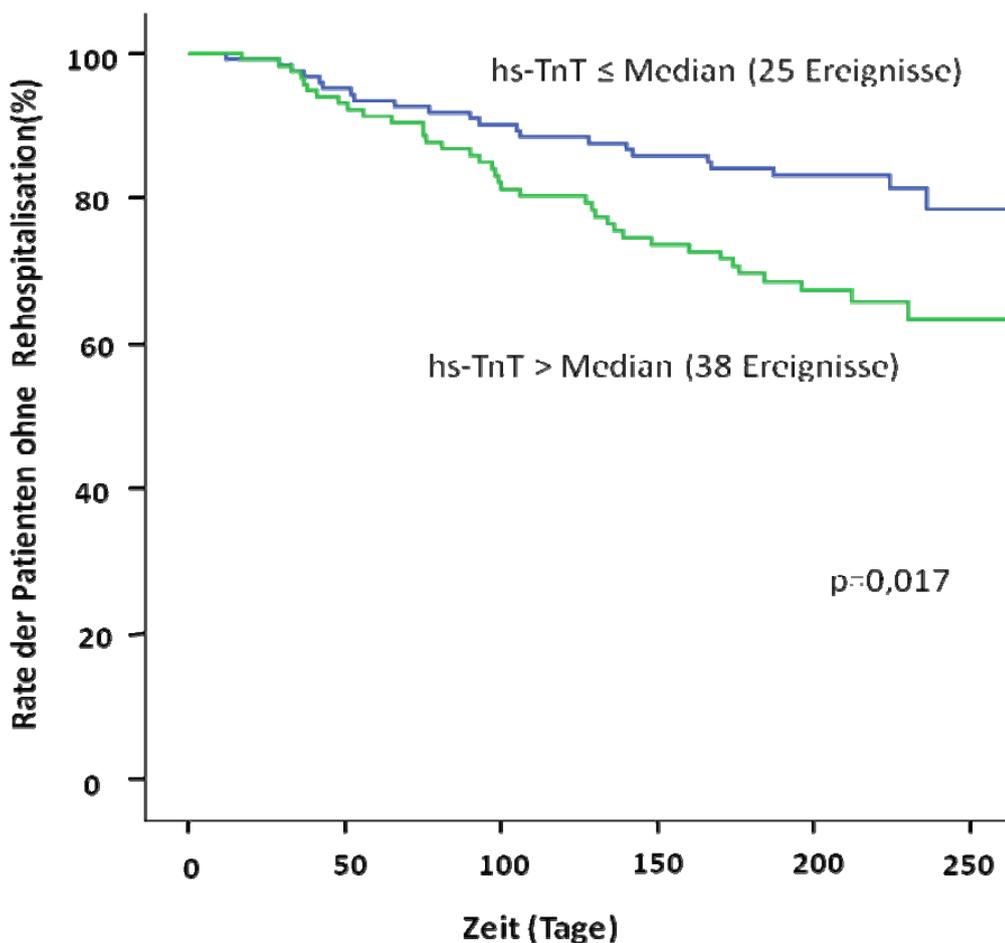
Abbildung 4.6.2 Kaplan-Meier-Analyse für den Tod jeglicher Ursache



4.6.3 Rehospitalisation wegen Herzinsuffizienz

Als weiterer sekundärer Endpunkt wurde die Rehospitalisierung aufgrund einer erneuten Verschlechterung der Herzinsuffizienz ausgewertet. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit hs-TnT-Werten größer bzw. kleiner des Medians (Log rank-Test $p=0,017$). Während 25 Patienten mit $hs-TnT < 26,8$ pg/ml rehospitalisiert wurden, wurden 38 Patienten mit einem $hs-TnT > 26,8$ pg/ml wieder ins Krankenhaus aufgenommen.

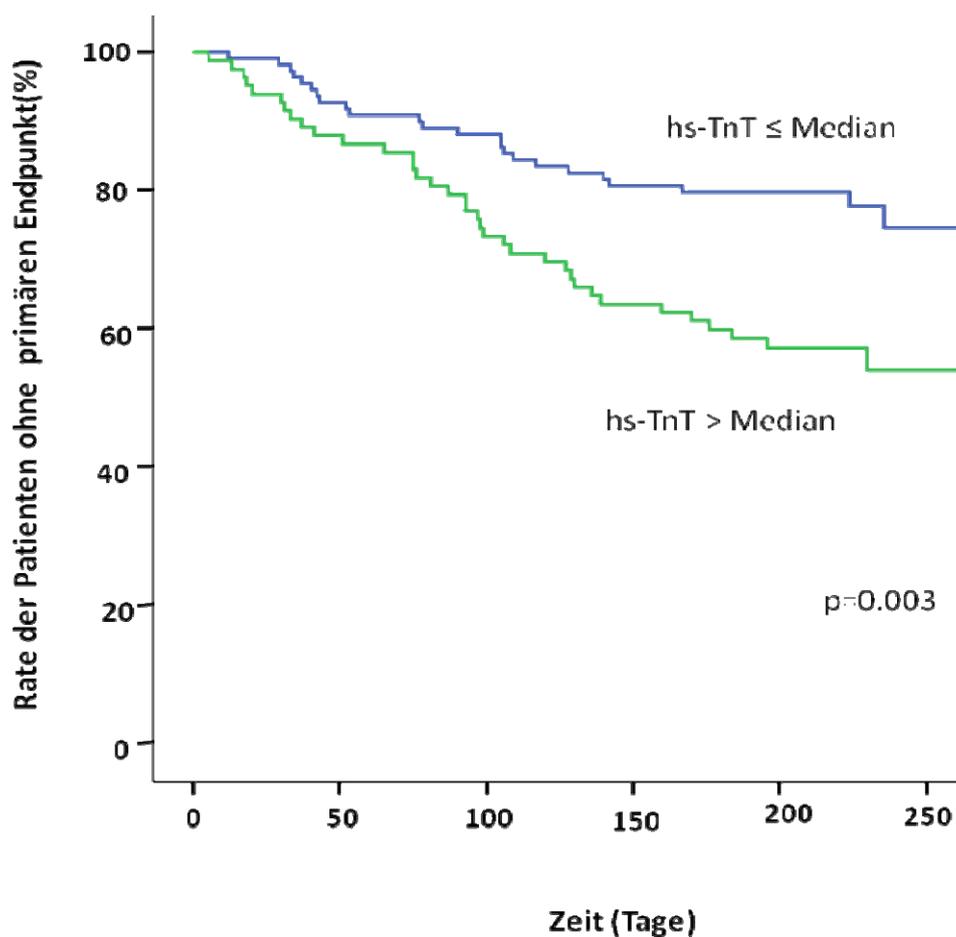
Abbildung 4.6.3 Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zur Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz



4.6.4 Assoziation der Biomarker mit der Nierenfunktion

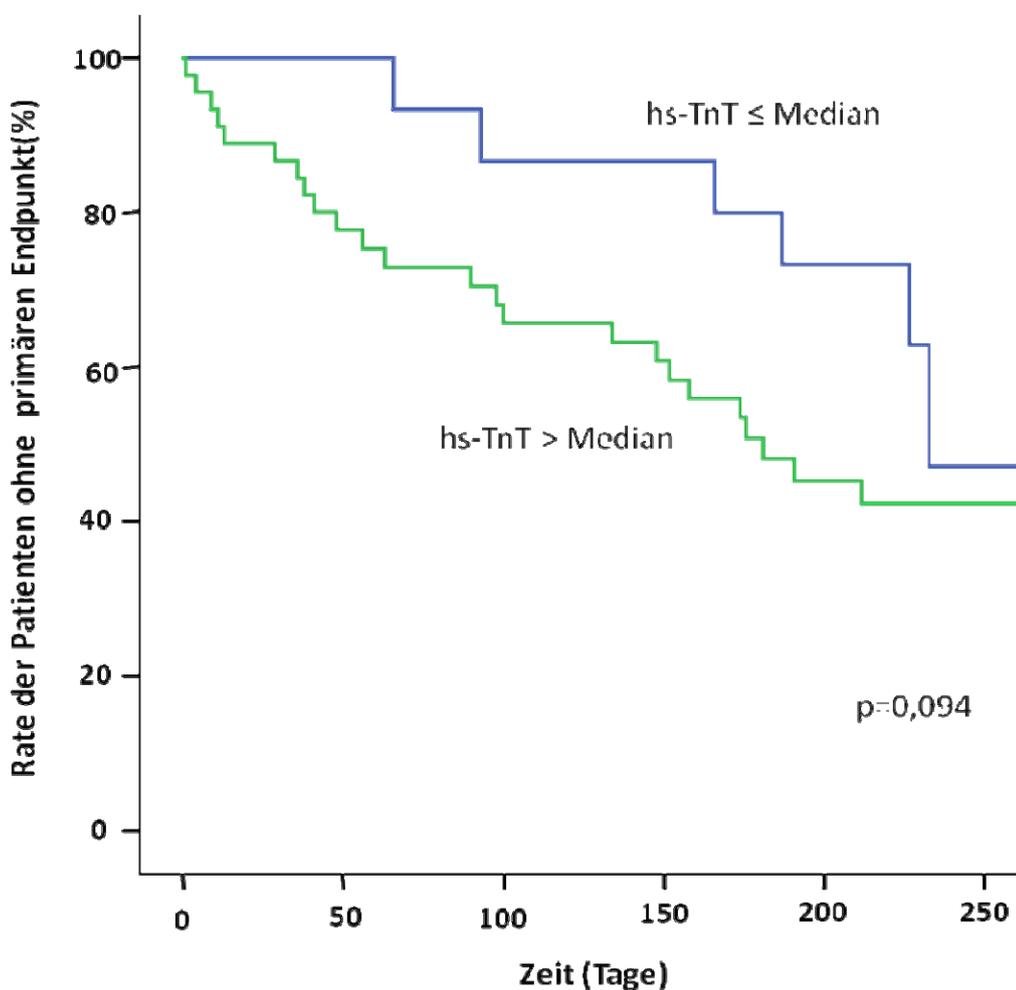
Bei 76 Prozent aller Patienten (n=195) lag die - via Cystatin C – berechnete glomeruläre Filtrationsrate über 30 ml/min. Bei dieser Subgruppe mit partiell bis gut erhaltener Nierenfunktion war der Unterschied zwischen Patienten mit hochsensitivem Troponin T größer und kleiner 26,8 pg/ml in Bezug auf das Auftreten von Tod bzw. kardialer Rehospitalisierung ebenfalls signifikant (Log rank-Test $p=0.003$).

Abbildung 4.6.4 Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum primären Endpunkt bei $GFR > 30$ ml/min



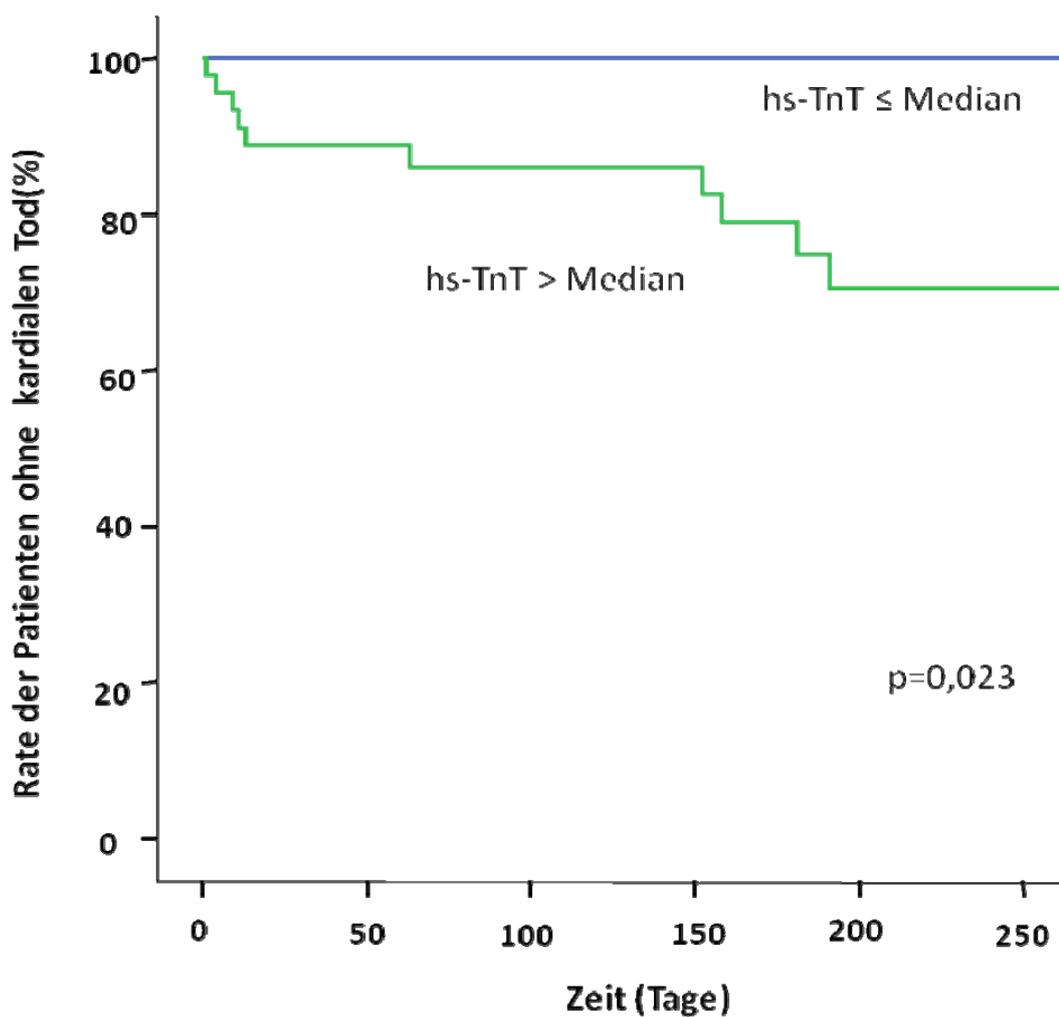
24 Prozent (n=61) der Patienten des Studienkollektivs hatten eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR <30 ml/min entsprechend einer Niereninsuffizienz Stadium IV. Die Gruppen, eingeteilt nach dem hs-TnT-Median, zeigten im Bezug auf das Auftreten kardialer Ereignisse keinen signifikanten Unterschied (Log rank-Test $p=0,094$). Es zeigte sich aber ein Trend, dass bei Patienten mit erhöhtem Troponin häufiger kardiale Ereignisse auftraten.

Abbildung 4.6.5 Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum primären Endpunkt bei GFR < 30 ml/min



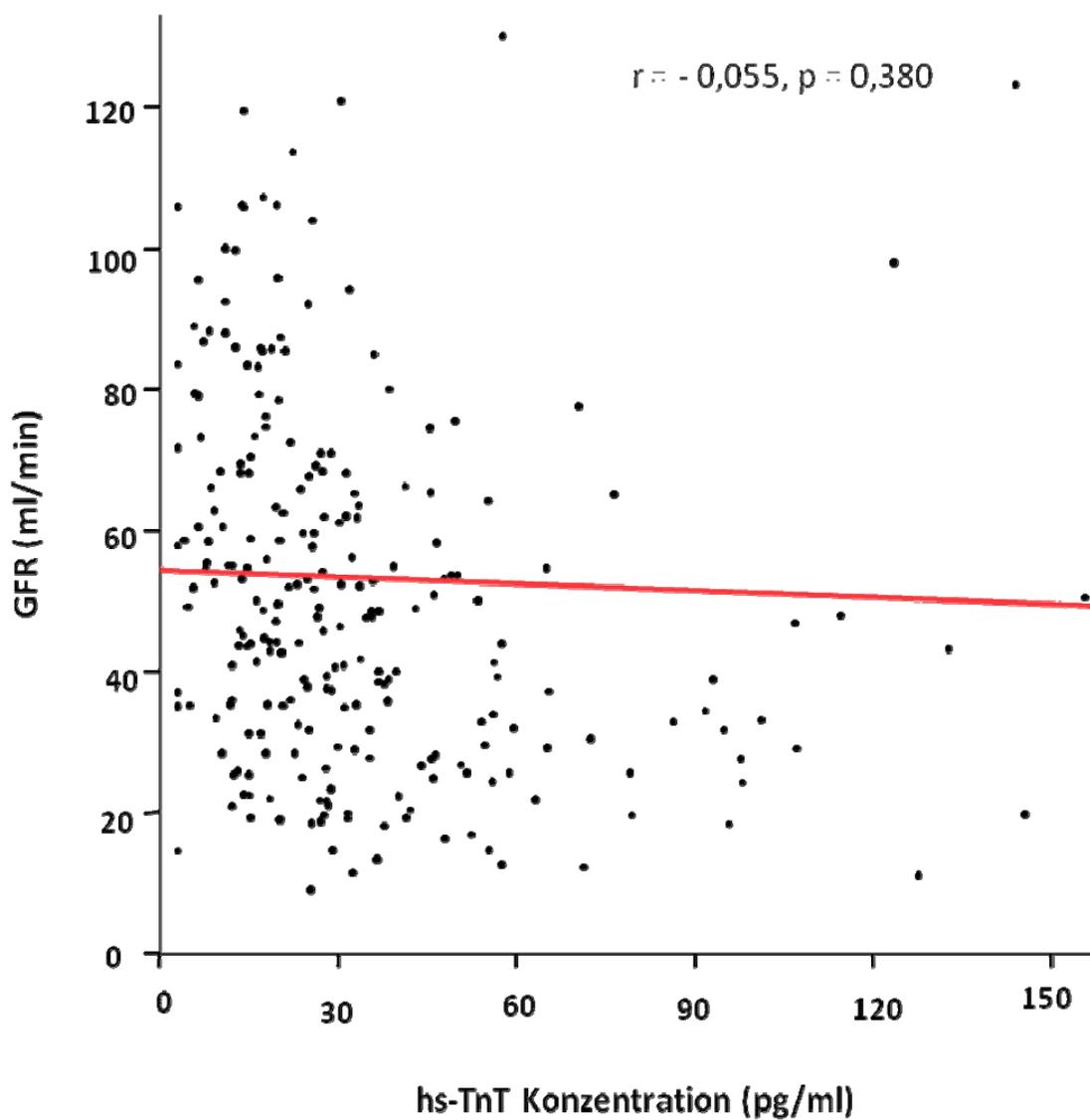
Die Analyse des Endpunktes „kardialer Tod“ ergab einen signifikanten Unterschied bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion und hs-TnT größer bzw. kleiner 26,8 pg/ml (Log rank-Test $p=0,023$).

Abbildung 4.6.6 Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum kardialen Tod bei GFR ≤ 30 ml/min



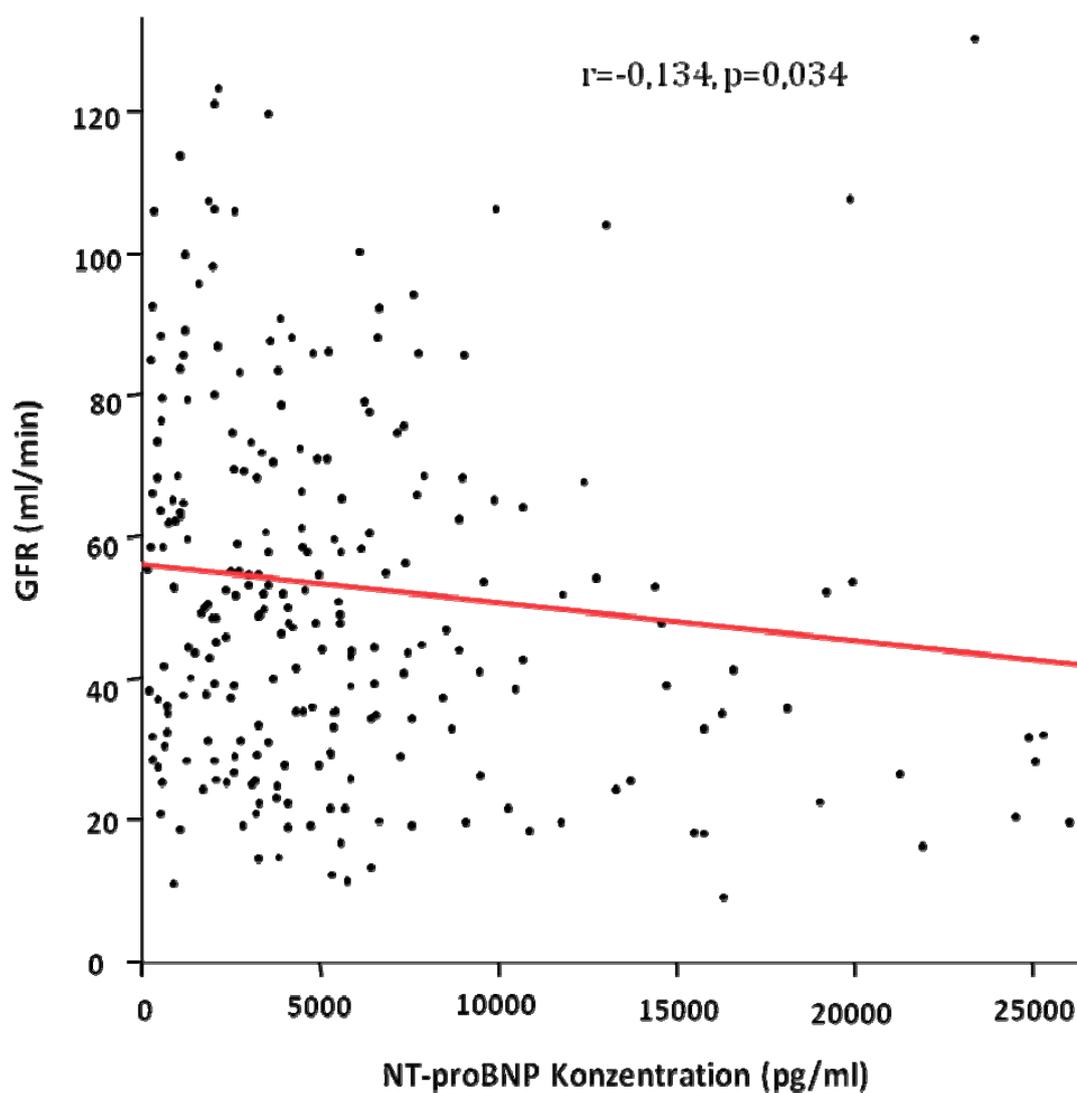
Bei der direkten Korrelation nach Pearson von hochsensitiven Troponin T und der glomerulären Filtrationsrate zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ($r = -0,055$, $p = 0,380$).

Abbildung 4.6.7 Korrelation hs-TnT und GFR



Im Gegensatz zu hs-TnT, war bei NT-proBNP eine schwache, aber signifikante Korrelation zur glomerulären Filtrationsrate vorhanden ($r=-0,134$, $p=0,034$).

Abbildung 4.6.8 Korrelation NT-proBNP und GFR



4.6.5 Risikostratifizierung mit NT-proBNP und hs-TnT

Die Patienten wurden anhand der Mediane von NT-proBNP und hs-TnT in vier Subgruppen eingeteilt. Untersucht wurde das Auftreten kardialer Ereignisse in jeder Subgruppe.

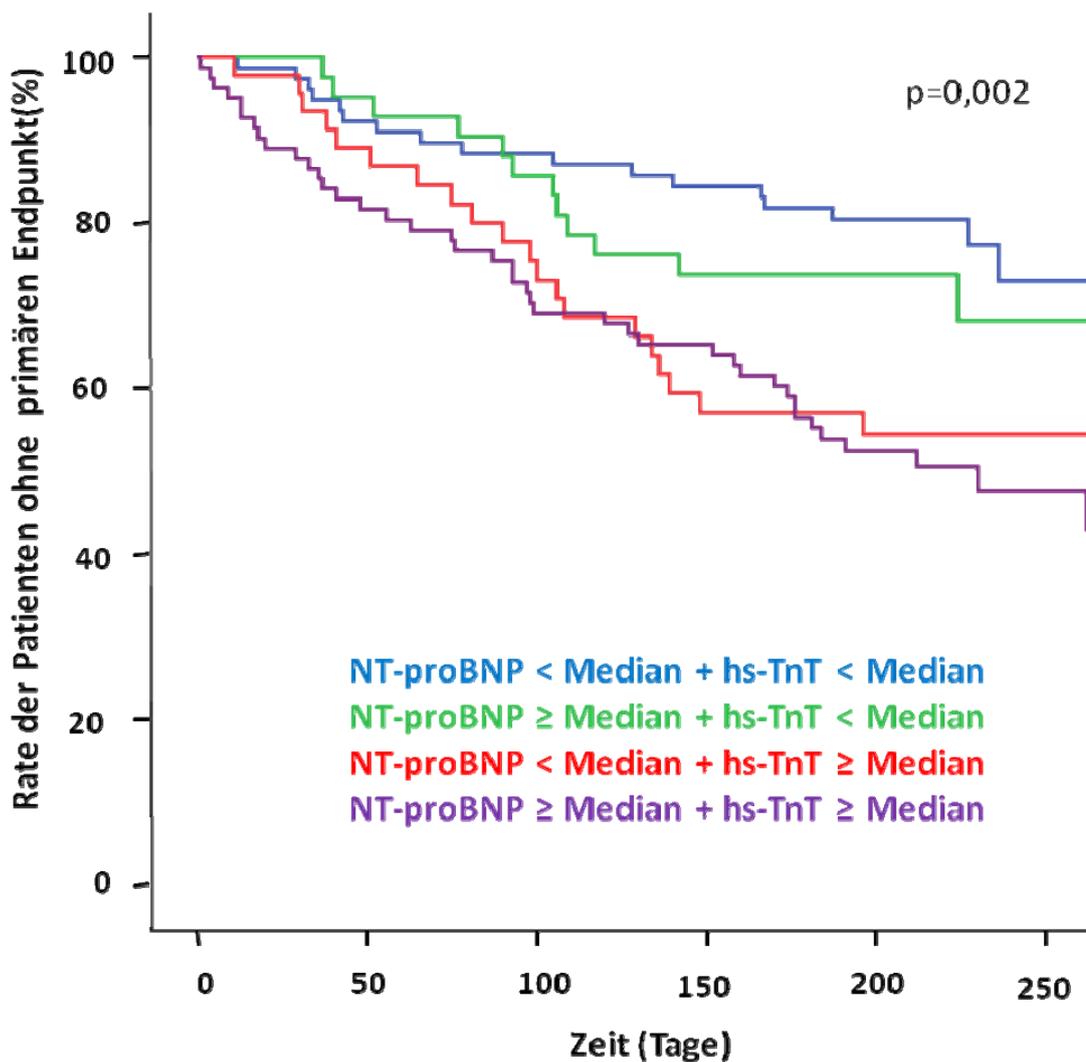
Der primäre Endpunkt trat am seltensten bei den Patienten (n=80) auf, bei denen Troponin und NT-proBNP kleiner als der Median waren. Bei den Patienten (n=82) hingegen, bei denen beide Biomarker größer als der Median waren, waren über die Hälfte von Tod oder Rehospitalisation betroffen. Es zeigte sich, dass Patienten mit erhöhtem Troponin T eine deutlich schlechtere Prognose hatten, insbesondere dann, wenn NT-proBNP ebenfalls über dem Median lag.

Tabelle 4.6.2 Risikostratifizierung mit NT-proBNP und hs-TnT

	Tod (%)	Rehospitalisierung (%)
NT-proBNP < Median; hs-TnT < Median n= 80	4 (5%)	16 (20%)
NT-proBNP ≥ Median; hs-TnT < Median n= 43	4 (9,3%)	9 (20,9)
NT-proBNP < Median; hs-TnT ≥ Median n= 46	5 (10,9)	16 (34,8)
NT-proBNP ≥ Median; hs-TnT ≥ Median n= 82	20 (24,4)	22 (26,8)

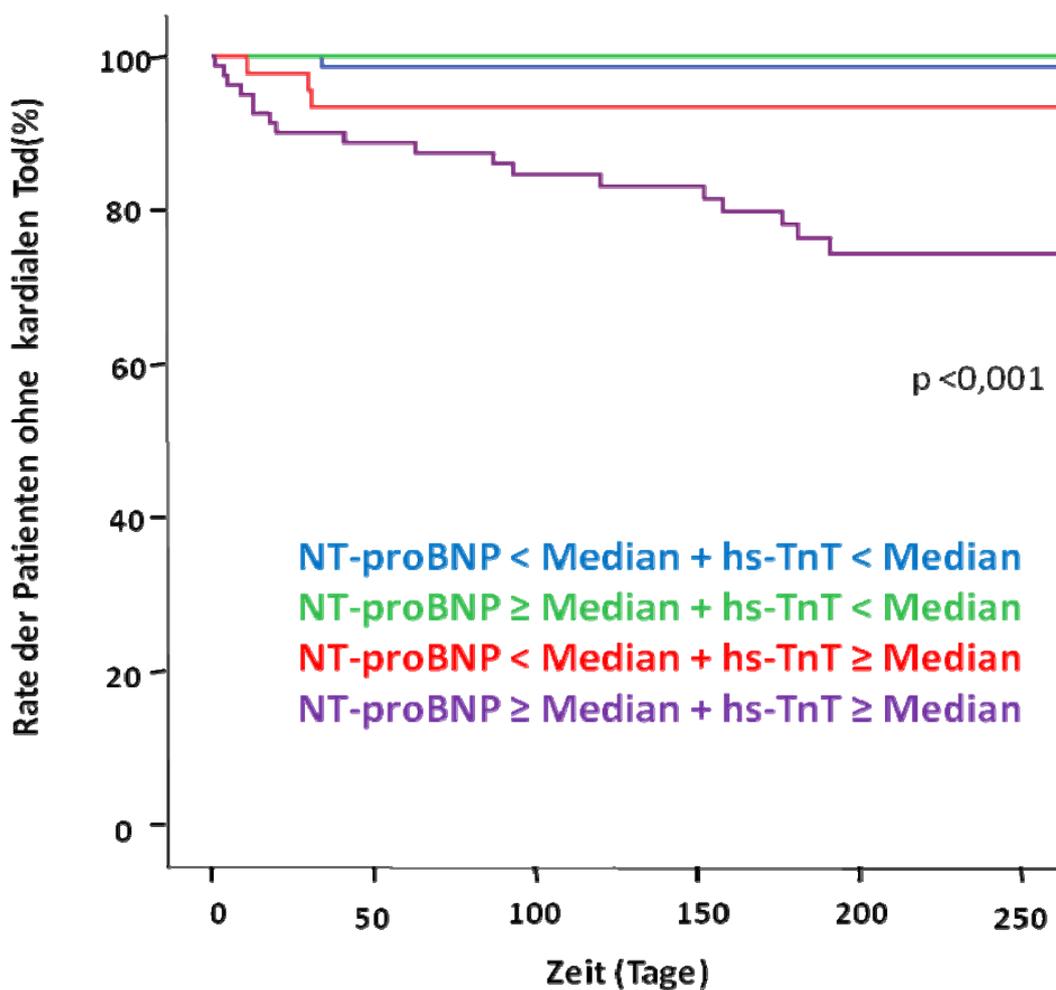
In der Kaplan Meier Analyse war der Unterschied der Subgruppen signifikant (Log rank-Test $p=0,002$).

Abbildung 4.6.9 Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum primären Endpunkt in Abhängigkeit von hs-TnT und NT-proBNP



Hoch signifikant war der Unterschied zwischen den Subgruppen bei Betrachtung von kardialen Tod als Endpunkt (Log rank-Test $p < 0,001$). Hier war die Prognose deutlich schlechter, wenn NT-proBNP und hs-TnT über dem Median lagen.

Abbildung 4.6.10 Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum kardialen Tod in Abhängigkeit von hs-TnT und NT-proBNP



Die Risikostratifizierung für Tod und kardiale Rehospitalisierung mit NT-proBNP und hs-TnT wurde für Alter, Geschlecht, NYHA-Stadium, Grund der Dekompensation, KHK, GFR, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Diabetes mellitus und linksventrikulärer Ejektionsfraktion adjustiert. Einzig hochsensitives Troponin T war ein unabhängiger signifikanter Prädiktor für Tod und kardiale Rehospitalisierung. Die Odds Ratio betrug 2,43 bei einem hs-TnT-Wert größer bzw. gleich dem Median (95% KI 1,35-4,37; $p=0,003$).

Tabelle 4.6.3 Multivariate Analyse

	Odds Ratio	95% KI	p-Wert
hs-TnT \geq Median	2,43	1,35-4,37	0,003
NT-proBNP \geq Median	0,72	0,41-1,27	0,259
Alter (pro Jahr)	1,01	0,98-1,04	0,584
Weibliches Geschlecht	0,69	0,39-1,24	0,219
NYHA III+IV	5,52	0,76-40,41	0,092
Grund der Dekompensation	0,87	0,46-1,17	0,355
KHK	1,48	0,84-2,64	0,179
Diabetes mellitus	1,27	0,76-2,13	0,363
Systolischer Blutdruck (pro 1 mmHg)	1,01	0,99-1,01	0,48
Herzfrequenz (pro 1 min^{-1})	0,997	0,99-1,01	0,508
LVEF (pro 1%)	0,999	0,98-1,017	0,94
GFR (pro 1 ml/min)	1	0,99-1,01	0,919

4.6.6 Copeptin und MR-proADM

In einer Subgruppe wurden zusätzlich die Biomarker Copeptin (n=105) und MR-proADM (n=106) bestimmt. Hinsichtlich der Patientencharakteristika zeigte sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Subgruppe und der Gesamtpopulation.

Tabelle 4.6.4 Patientencharakteristika Subgruppe MR-proADM/Copeptin

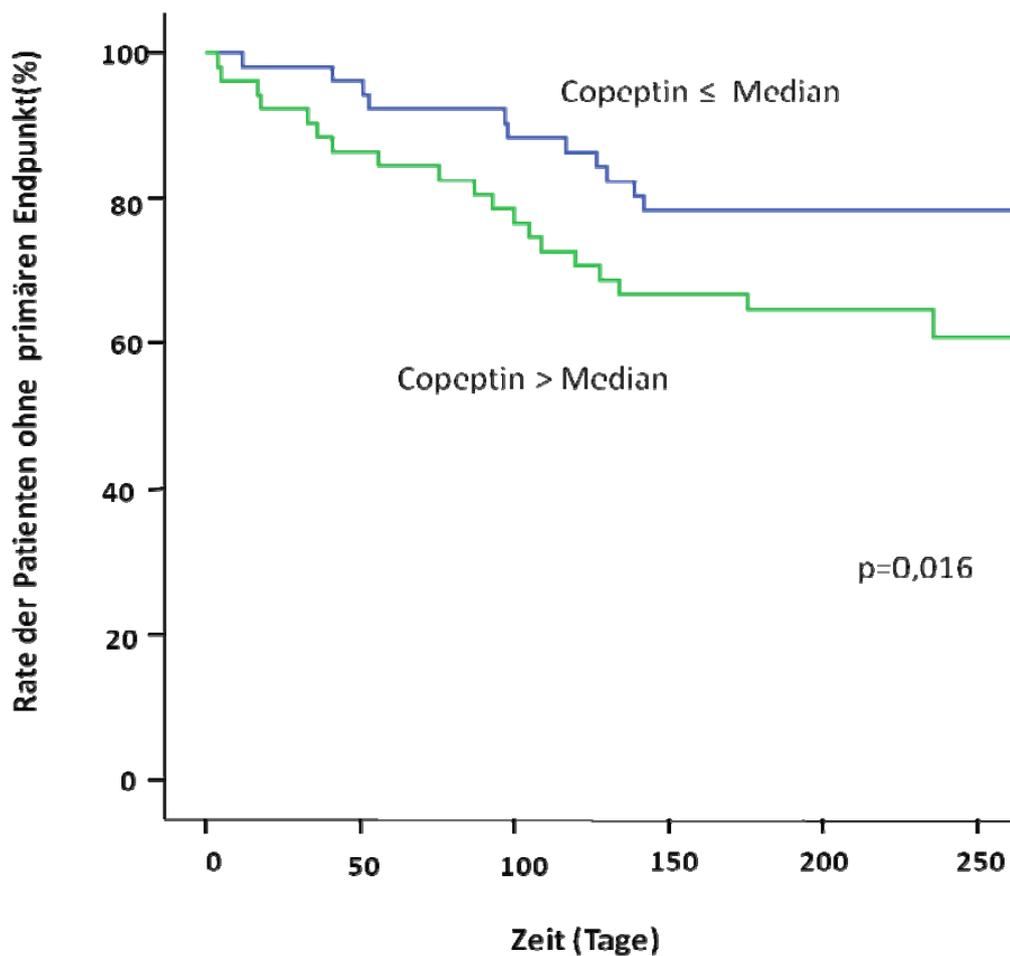
	Median (IQR)	Mittelwert (±SD)
Alter (Jahre)	77,7 (70,2-82,3)	75,2 (±10,2)
LVEF (%)	50 (33-64)	49 (±18))
hs-TnT (pg/ml)	25,6 (14,9-36,6)	37,1 (±44,5)
Blutdruck systolisch (mmHg)	136 (120-150)	137 (±90)
	Anzahl Patienten (Prozent)	
Geschlecht (weiblich)	53 (50%)	

Tabelle 4.6.5 Copeptin und MR-proADM

	Median (IQR)
Copeptin	29,3 (12,6-61,2)
MR-proADM	0,5 (0,3-1,0)

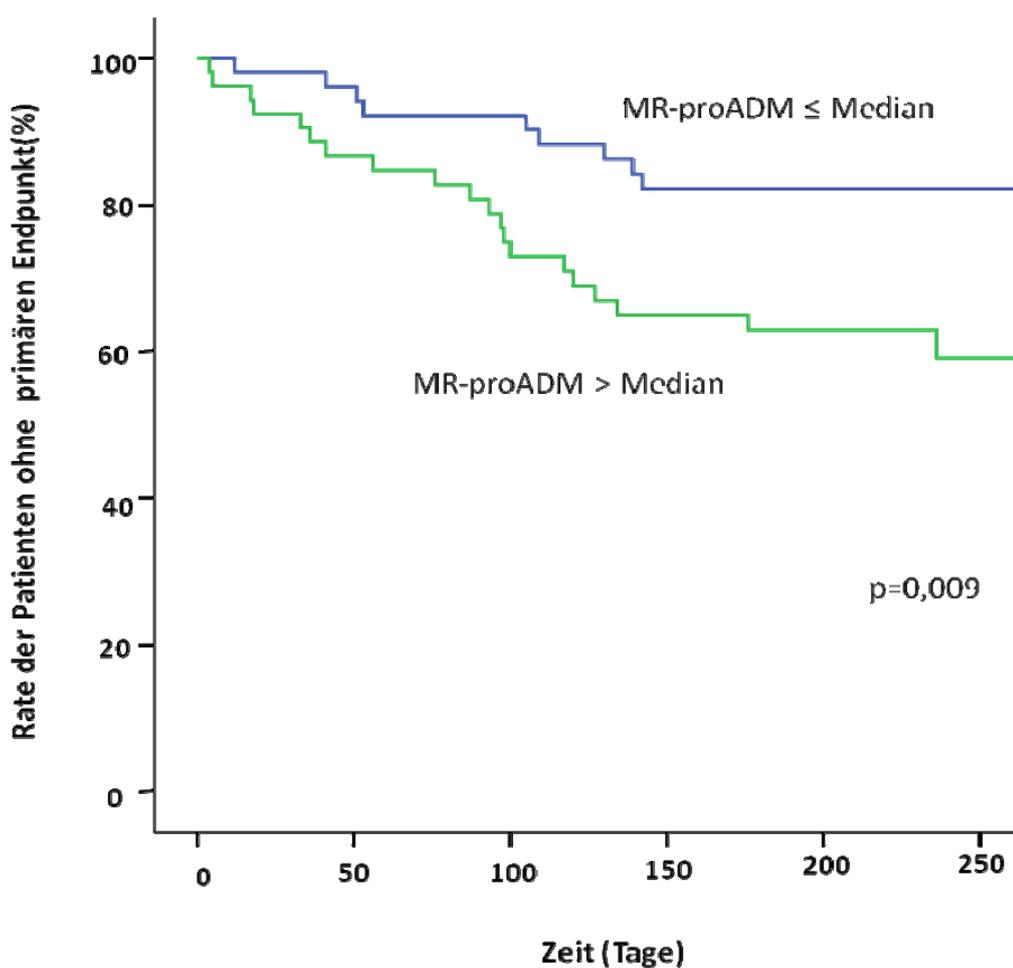
Der Vergleich des primären Endpunktes bei Patienten mit Werten von Copeptin höher bzw. niedriger als 29,3 pmol/ml (Median) ergab einen signifikanten Unterschied (Log rank-Test $p=0,016$).

Abbildung 4.6.11 Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum primären Endpunkt in Abhängigkeit der Konzentration des Copeptin



Ebenfalls zeigte sich ein signifikanter Unterschied, wenn Patienten mit MR-proADM-Werten größer bzw. kleiner als der Median der Subgruppe (0,52 nmol/l) hinsichtlich des Auftretens eines kardialen Ereignisses verglichen wurden (Log rank-Test $p=0,009$).

Abbildung 4.6.12 Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum primären Endpunkt in Abhängigkeit der Konzentration des MR-proADM



Hs-TnT, Copeptin und MR-proADM mit einer Konzentration jeweils über dem Median waren signifikante univariate Prädiktoren des primären Endpunkts. In der multivariaten Analyse war jedoch nur hs-TnT ein signifikanter unabhängiger Prädiktor des primären Endpunktes mit einer Odds Ratio von 2,3 (95% KI 1,06-5,02); $p=0,034$).

Tabelle 4.6.6 Multivariate Subgruppenanalyse

	Odds Ratio	95% KI	p-Wert
hs-TnT > Median	2,31	1,06-5,02	0,034
Copeptin > Median	1,53	0,68-3,41	0,167
MR-proADM > Median	1,8	0,78-4,12	0,584

5 Diskussion

5.1 Studienkollektiv

Im Rahmen dieser Studie wurden die Patienten bewusst nicht nach der Genese der Herzinsuffizienz selektioniert, bevor sie eingeschlossen wurden, um den klinischen Alltag realistisch widerzuspiegeln. Um Verzerrungen bei der Interpretation der Troponin-Werte zu vermeiden, wurden Patienten mit akutem oder kürzlich abgelaufenen Myokardinfarkt, sowie Patienten mit nicht-kardialer Genese der Kongestion (z.B. terminale Niereninsuffizienz, hydropisch dekompensierte Leberzirrhose) ausgeschlossen.

Die Patienten dieser Studie weist die typischen klinischen Charakteristika einer herzinsuffizienten Population auf und ist vergleichbar mit dem „Acute Decompensated Heart Failure National Registry“ (ADHERE) (Peacock, et al., 2008) oder der EFFECT Studie (You, et al., 2007). Unsere Patienten waren meist über 70 Jahre alt, zur Hälfte männlich und klagten über Dyspnoe als führendes Symptom. Bei der Hälfte der Patienten war eine koronare Herzkrankheit bekannt, andere häufige Vorerkrankungen waren Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, Hypertension und COPD. Wie in ADHERE war auch in unserer Studie der systolische Blutdruck bei Aufnahme durchschnittlich 140 mmHg, 30 Prozent der Patienten wiesen einen verbreiterten QRS-Komplex auf, circa 90 Prozent eine pulmonale Stauung und echokardiographisch war die EF bei der Hälfte der Patienten mittel bis hochgradig eingeschränkt. Die hohen Konzentrationen von NT-proBNP im Serum (Median von größer 4000 ng/ml) bestätigten, dass die kardialen Belastung der Studienpatienten bei Aufnahme ausgeprägt war.

5.2 Studiendesign

Die klinische Studie „Bedeutung des hochsensitiven Troponin T zur Risikostratifizierung bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz“ wurde als prospektive Beobachtungsstudie angelegt. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns war die Datenlage zur Bedeutung der Erhöhung von hs-TnT bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz unklar. Aus diesem Grund haben wir die hier vorgestellte Studie durchgeführt, wobei als Alleinstellungsmerkmal zu werten ist, dass die initiale Troponin-Bestimmung noch vor jeglicher Medikamentengabe bei Aufnahme geschah. Die Therapie der Studienpatienten wurde von der Höhe der Troponin-Werte nicht beeinflusst. Im Rahmen des Indexaufenthaltes wurden alle für die Studie relevanten Befunde erhoben. Mit den Patienten wurde eine telefonische Nachuntersuchung mindestens ein halbes Jahr nach Entlassung vereinbart. Als Endpunkt wurde Tod oder Rehospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz festgelegt, da dies die üblichen Endpunkte von Herzinsuffizienz-Studien (Perna, et al., 2005, Latini, et al., 2007) darstellen.

5.3 Prognostische Bedeutung von Troponin bei dekompensierter Herzinsuffizienz

Da die akute Herzinsuffizienz mit einer schlechten Prognose verbunden ist, ist die Risikostratifizierung von großer Bedeutung. Hierfür bieten sich Biomarker an, da diese leichter zu messen und weniger untersucherabhängig sind als klinische oder apparative Parameter (Metra, et al., 2007). Als kardiospezifischer Parameter waren Troponin T und I Gegenstand einiger Studien, die pathologische Erhöhungen im Rahmen einer dekompensierten Herzinsuffizienz untersuchten. Hier wurden die Labormessungen jedoch meist mit den Testkits der vorherigen Generation mit höherer Nachweisgrenze durchgeführt. In ADHERE wurde bei 4240 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz Troponin-Erhöhungen gefunden, dies entsprach 6,2% des Studienkollektivs. Die Assays für Troponin T und I waren in dieser Studie uneinheitlich, jedoch war eine Erhöhung der Troponin-Werte (definiert als: Troponin

T > 0,1 µg/l) mit der Notwendigkeit einer intensiveren Behandlung sowie einer höheren Krankenhaussterblichkeit verbunden (Odds Ratio 2,55) (Peacock, et al., 2008). You et al. stellten im Rahmen der EFFECT-Studie bei knapp 35% der kardial dekompensierten Patienten eine Troponin I-Erhöhung größer 0,5 µg/l fest. Troponin I erwies sich als unabhängiger signifikanter Prädiktor der Sterblichkeit mit einem Hazard Ratio von 1,1 pro 1 µg/l Erhöhung (You, et al., 2007). In einer weiteren Studie mit 184 Patienten wiesen Perna et al. bei 54 (31,5%) Patienten mit einem Assay der ersten Generation pathologische Troponin T-Werte nach. Als abnormal wurde ein Wert größer als 0,1 ng/ml festgelegt (Enzymum Test, Boeringer-Mannheim, untere Nachweisgrenze 0,04 ng/ml). cTnT größer als 0,1 ng/ml etablierte sich als wichtiger biochemischer Marker, der die Rolle kardiomyozytärer Verletzung bei der Risikostratifikation hervorhebt (Perna, et al., 2005). Eine 2008 veröffentlichte Studie nutzte weniger sensitiven Assays für Troponin T (vorherige Generation). Inkohärent zu den vorangegangenen Daten ergab sich in dieser Untersuchung, dass zwar bei 30 bis 50% der Patienten Troponin T bzw. I bei dekompensierter Herzinsuffizienz erhöht waren, jedoch in der multivariaten Analyse Troponin keinen unabhängigen signifikanten Prognosefaktor darstellte (Ilva, et al., 2008). Das Resümee der Autoren war, dass durch die Weiterentwicklung der Sensitivität der Testsysteme für Troponin die Anzahl der Patienten mit pathologischen Befunden bei dekompensierter Herzinsuffizienz ansteigen wird (Ilva, et al., 2008). Latini et al. haben dies 2007 bei chronischer Herzinsuffizienz untersucht: mit Testsystemen der dritten Generation (Detektionslimit: 0,01 ng/ml) wurde bei 10 Prozent der Patienten Troponin im peripheren Blut nachgewiesen, mit den aktuellen hochsensitiven Assays (Detektionslimit 0,001 ng/ml) bei über 90 Prozent der Patienten (Latini, et al., 2007).

In der hier vorgestellten Studie detektierten hochsensitiven Testverfahren bei über 80 Prozent der Patienten ein Troponin T in dem vom Hersteller definierten pathologischen Bereich (> 14 pg/ml). Bei über 20 Prozent der Patienten war das Troponin T sogar über 50 pg/ml erhöht. Die erhobenen Daten zeigen einen konzentrationsabhängigen Zusammenhang zwischen erhöhten hochsensitiven Troponin T-Werten und der Sterblichkeit sowie der Rehospitalisierung. Ab einem hs-TnT größer als 26,8 pg/ml präsentierte sich eine signifikant erhöhte kardiale

Mortalität. In der multivariaten Analyse war hs-TnT ein signifikanter unabhängiger prognostischer Parameter. Hervorzuheben ist, dass in unserer Studie die Aussagekraft von Troponin durch Einschränkungen der Nierenfunktion nicht beeinflusst wurde. Möglicherweise ist hochsensitives Troponin T robuster und deshalb besser zur Risikostratifizierung geeignet als NT-proBNP.

Unter der Annahme, dass NT-proBNP und hs-TnT unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen der Progression der Herzinsuffizienz widerspiegeln - nämlich kardiomyozytäre Zellschäden (hs-TnT) sowie erhöhte kardiale Wandspannung (NT-proBNP) - wurde die kombinierte Risikostratifizierung mit beiden Parametern untersucht. Auf der Basis unserer Studiendaten kann man Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz in drei Risikogruppen einteilen:

- Die erste Gruppe hat ein geringes Risiko für kardialen Tod, es liegt ein Troponin kleiner als der Median des Studienkollektivs vor (26,81 pg/ml), die Höhe der NT-proBNP Werte fällt weniger stark ins Gewicht.
- Ein höheres Risiko für kardialen Tod ergibt sich bei folgender Konstellation: hs-TnT ist über 26,81 pg/ml erhöht und NT-proBNP ist kleiner als der Median (4081 pg/ml).
- Das höchste Risiko hat die dritte Gruppe: hier ist sowohl das Troponin als auch NT-proBNP höher als der Median.

Zwei weitere Studien, die seit 2010 durchgeführt wurden, bestätigen unsere Ergebnisse. In einer 2012 publizierten Studie wurde in einer Population von 377 Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz bei 41% hochsensitives Troponin I außerhalb des Normbereiches nachgewiesen und festgestellt, dass bei diesen Patienten sowohl die Krankenhaussterblichkeit- als auch die 30-Tage- und die 1 Jahres-Mortalität deutlich höher waren als bei Patienten mit nicht nachweisbarem oder normwertigen Troponin I (Arenja, et al., 2012). Nebenbefundlich zeigte sich hochsensitives Troponin I im Gegensatz zu natriuretischen Peptiden jedoch nicht geeignet, bei Patienten mit akuter Dyspnoe die Diagnose einer dekompensierten Herzinsuffizienz zu unterstützen. Jedoch schien hs-TnI in der Aussage über die

Kurzzeitprognose BNP überlegen (Arenja, et al., 2012). Eine weitere Arbeit unterstützt die Hypothese, dass selbst geringe Erhöhungen von hs-TnT, die mit konventionellen TnT-Assays nicht messbar sind, die Prognose verschlechtern (Pascual-Figal, et al., 2012). Die Autoren bekräftigen, dass dieses Patientenkollektiv - mit grenzwertig normalem bzw. moderat erhöhtem Troponin bei dekompensierter Herzinsuffizienz - in weiteren Studien im Bezug auf die Risikostratifizierung untersucht werden sollte (Pascual-Figal, et al., 2012).

5.4 Risikostratifizierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird häufig eine Erhöhung der Troponin-Werte im Serum beobachtet, ohne dass hierfür ein akute kardiale Ischämie verantwortlich ist (Freda, et al., 2002). Hierbei wird kontrovers diskutiert, ob ein Nierenversagen per se zu einer cTn-Erhöpfung führt (Brunet, et al., 2008) oder ob es ein kardiovaskuläres pathologisches Korrelat gibt. Aus klinischer Sicht ist es unwahrscheinlich, dass pathologische Troponin-Werte durch eine Erniedrigung der renalen Clearance verursacht werden. Im Blut zirkulierendes Troponin weist ein ähnliches Molekulargewicht wie Albumin auf und wird somit auch nicht über die Niere ausgeschieden (Freda, et al., 2002). Auch hat eine Verbesserung der Nierenfunktion durch Transplantation in einer 2001 veröffentlichten Studie keine Erniedrigung der Troponin-Konzentrationen gezeigt (Fredericks, et al., 2001). Bei akutem Myokardinfarkt wurden keine Unterschiede in Bezug auf die Halbwertszeit von cTn bei Patienten mit normaler und mit eingeschränkter Nierenfunktion nachgewiesen (Ellis, et al., 2001). Apple et al. beobachteten, dass Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und erhöhten Plasmakonzentrationen von cTn signifikant häufiger starben und somit erhöhte Troponin-Werte bei eingeschränkter GFR nicht vorschnell als falsch positiv interpretiert werden sollten (Apple, et al., 2002).

Unsere Daten belegen diesen Verdacht: Auch bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer GFR kleiner 30 ml/min erwies sich hs-TnT als ein signifikanter Prädiktor für den kardialen Tod. Troponin zeigte keine direkte Korrelation mit der - via Cystatin C - berechneten GFR. Hochsensitives Troponin T ist auf der Basis der verfügbaren Daten auch bei renal eingeschränkten Patienten zur Risikostratifizierung geeignet. BNP korreliert durch einen multifaktoriellen Gegenregulationsmechanismus (Maisel, et al., 2008) mit der Einschränkung der Niereninsuffizienz (McCullough, et al., 2003). Dadurch besitzen bei niereninsuffizienten Patienten nur stärkere Erhöhungen der BNP-Plasmakonzentrationen bzw. physiologische Werte eine klare Aussagekraft (Maisel, et al., 2008). Dagegen reflektieren unsere Daten die prognostische Bedeutung von Troponin schon bei geringgradigen Erhöhungen.

5.5 Risikostratifizierung mit weiteren Biomarkern

In der kürzlich publizierten Analyse der Daten der BACH-Studie („Biomarkers in ACute Heart failure“) wurde die prognostische Relevanz von Adrenomedullin- und Arginin-Vasopressin-Werten untersucht (Peacock, et al., 2011). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Adrenomedullin (gemessen wurde MR-proADM) und Copeptin (als Arginin-Vasopressin-Analogon) bei der Aussagekraft über die Kurzzeitprognose kardial dekompensierter Patienten den Parametern Troponin und BNP überlegen sind. Mit zunehmender Beobachtungsdauer wurde diese Aussagekraft von MR-proADM und Copeptin jedoch geringer, während die von BNP anstieg. Eine mögliche Limitation dieser multizentrischen Studie war, dass Troponin nicht Bestandteil des primären oder der sekundären Endpunktes war und nicht standardisiert erfasst wurde (Peacock, et al., 2011).

In unserer Studie wurde bei 106 Patienten MR-proADM und Copeptin gemessen. Hier traten zwar signifikant häufiger Todesfälle bei Patienten mit erhöhten MR-proADM und Copeptin Werten auf, jedoch waren beide Biomarker in der multivariaten Analyse keine unabhängigen Prädiktoren für kardialen Tod. Außerhalb der Kurzzeitprognose scheint hochsensitives Troponin zur Risikostratifizierung geeigneter zu sein als MR-proADM und Copeptin.

5.6 Limitationen der Studie

Die Erhebung der Laborparameter in dieser Studie geschah zum Zeitpunkt der Aufnahme. Der Verlauf der hs-TnT-Konzentration während des stationären Aufenthalts, insbesondere nach Rekompensation, wurde nicht analysiert. Obwohl die biologische Halbwertszeit von Troponin T nur 2 Stunden beträgt, ist das diagnostische Nachweisfenster sehr groß (Stunden bis Tage), da es zu einer prolongierten Freisetzung von Troponin T aus der geschädigten Zelle kommt (Gerhardt, et al., 1991). Deswegen eignet sich hs-TnT nicht als Verlaufsparemeter. Die Analyse der kardialen Troponin Werte erfolgte durch „Elecsys Troponin T high sensitive“ von Roche, Troponin I wurde nicht bestimmt. Metaanalysen haben gezeigt, dass in den meisten klinischen Situationen die Aussagekraft von Troponin T und I vergleichbar ist (Thygesen, et al., 2010), so dass die Ergebnisse auf Untersuchungen mit hochsensitiven Troponin I-Testsystemen gut übertragen werden können. Die Verlaufsbeobachtung der Patienten wurde telefonisch durchgeführt und Ereignisse wie Rehospitalisierung und Tod wurden erfragt. Um den klinischen Verlauf genauer zu untersuchen, hätten die Patienten körperlich und apparativ untersucht werden müssen, das heißt die Patienten hätten nach 180 Tagen für eine Studienvisite einbestellt werden müssen. Wir haben uns bewusst für eine Beobachtungsstudie entschieden ohne zusätzliche Belastungen der Patienten. Die Studie wurde an dem Universitätsklinikum des Saarlandes prospektiv durchgeführt, es gab keine weiteren Studienzentren. Da unser Patientenkollektiv mit großen multizentrischen Registern zur dekompensierten Herzinsuffizienz vergleichbar (ADHERE, EFFECT-Studie) ist, wird die klinische Situation bei dekompensierter Herzinsuffizienz praxisnah abgebildet.

5.7 Schlussfolgerung und Ausblick

Das Ziel unserer Studie war es, die prognostische Bedeutung der Serumkonzentration des hochsensitiven Troponin T bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz zu untersuchen. 80 Prozent der Patienten waren bei Aufnahme im NYHA Stadium III oder IV. Objektive Untersuchungen zeigten bei ca. 65 Prozent der Patienten klinische Zeichen der pulmonalen Kongestion (Ödeme und feuchte Rasselgeräusche) und bei fast allen (über 90%) radiologische Anzeichen der pulmonalvenösen Stauung. Im Elektrokardiogramm hatte nur knapp die Hälfte der Patienten einen Sinusrhythmus, die andere Hälfte Vorhofflimmern. Ebenfalls war bei der echokardiographischen Einschätzung der linksventrikulären Pumpfunktion die EF bei 50 Prozent der Patienten mittelgradig bis hochgradig eingeschränkt. Die meisten der eingeschlossenen Patienten hatten eine mittelgradige Einschränkung der Nierenfunktion mit einer medianen GFR von 48 ml/min. NT-proBNP war bei der Mehrzahl der Patienten erhöht - nur 25 Prozent der Patienten hatten Serumwerte kleiner als 2000 pg/ml. Lediglich bei acht (3,2%) Patienten war NT-pro BNP kleiner als 300 pg/ml.

Es zeigte sich, dass bei dekompensierter Herzinsuffizienz eine hs-TnT-Erhöhung häufig vorkommt: circa 80 Prozent der Patienten hatten ein hs-TnT über 14 pg/ml. Dabei war eine Korrelation zwischen hs-TnT und NT-proBNP vorhanden. Im Gegensatz zu NT-proBNP korrelierte die hs-TnT-Konzentration nicht mit der Nierenfunktion. Sogar bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz Stadium IV (GFR kleiner 30 ml/min) war eine hs-TnT-Konzentration von mehr als 26,81 pg/ml mit einer erhöhten kardialen Sterblichkeit verbunden. Ein bei Aufnahme gemessenes hs-TnT größer als 26,81 pg/ml war mit einer erhöhten Häufigkeit von kardialen Ereignissen assoziiert. In der multivariaten Analyse, adjustiert u.a. für NT-proBNP, NYHA-Klassifikation, Pumpfunktion und GFR, war hs-TnT ein unabhängiger signifikanter Prädiktor von Tod und Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz.

Die Patientengruppe war am meisten von kardialen Ereignissen betroffen, bei denen sowohl NT-proBNP als auch hs-TnT über dem Median lagen. Die Serumspiegel der Biomarker MR-proADM und Copeptin waren ebenfalls mit der Häufung kardialer Ereignisse verbunden, jedoch war in der multivariaten Analyse nur hs-TnT ein unabhängiger signifikanter Prädiktor.

Zusammenfassend sprechen die vorliegenden Daten für einen unabhängigen prädiktiven Wert von hs-TnT für das Auftreten kardialer Ereignisse bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz.

Auf der Basis unserer Daten könnte die Kombination von NT-proBNP und hs-TnT zur Risikostratifizierung bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz hilfreich sein. Die Laborbestimmung von hs-TnT ist weit verbreitet, kostengünstig und erlaubt eine schnelle Einschätzung des Mortalitätsrisikos bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz.

Es sind weitere multizentrische Studien notwendig, um den klinischen Stellenwert einer Risikostratifizierung mit hs-TnT und NT-proBNP zu untersuchen, auch im Hinblick auf Therapieoptionen kardial dekompensierter Patienten. Möglicherweise ist bei dekompensierten Patienten mit erhöhten Troponin-Werten eine telemedizinische Überwachung sinnvoll oder eine individuell adjustierte medikamentöse bzw. Device-Therapie.

6 Literaturverzeichnis

1. Abraham, W.T., Fonarow, G.C., Albert, N.M., Stough, W.G., Gheorghiade, M., Greenberg, B.H., O'Connor, C.M., Sun, J.L., Yancy, C.W., Young, J.B. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol* **52**, 347-356 (2008).
2. Apple, F.S., Murakami, M.M., Pearce, L.A., Herzog, C.A. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* **106**, 2941-2945 (2002).
3. Arenja, N., Reichlin, T., Drexler, B., Oshima, S., Denhaerynck, K., Haaf, P., Potocki, M., Breidhardt, T., Noveanu, M., Stelzig, C., Heinisch, C., Twerenbold, R., Reiter, M., Socrates, T., Mueller, C. Sensitive cardiac troponin in the diagnosis and risk stratification of acute heart failure. *J Intern Med* **271**, 598-607 (2012).
4. Bettencourt, P., Azevedo, A., Pimenta, J., Frioies, F., Ferreira, S., Ferreira, A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* **110**, 2168-2174 (2004).
5. Brophy, J.M., Deslauriers, G., Rouleau, J.L. Long-term prognosis of patients presenting to the emergency room with decompensated congestive heart failure. *Can J Cardiol* **10**, 543-547 (1994).
6. Brunet, P., Oddoze, C., Paganelli, F., Indreies, M., Faure, V., Opris-Saveanu, A., Morange, S., Portugal, H., Dussol, B., Berland, Y. Cardiac troponins I and T in hemodialysis patients without acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* **129**, 205-209 (2008).
7. Chen, A.A., Wood, M.J., Krauser, D.G., Baggish, A.L., Tung, R., Anwaruddin, S., Picard, M.H., Januzzi, J.L. NT-proBNP levels, echocardiographic findings, and outcomes in breathless patients: results from the ProBNP Investigation of Dyspnoea in the Emergency Department (PRIDE) echocardiographic substudy. *Eur Heart J* **27**, 839-845 (2006).
8. Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G., McMurray, J.J., Ponikowski, P., Poole-Wilson, P.A., Stromberg, A., van Veldhuisen, D.J., Atar, D., Hoes, A.W., Keren, A., Mebazaa, A., Nieminen, M., Priori, S.G., Swedberg, K. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* **10**, 933-989 (2008).
9. Drazner, M.H., Rame, J.E., Stevenson, L.W., Dries, D.L. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* **345**, 574-581 (2001).
10. Dzau, V., Braunwald, E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* **121**, 1244-1263 (1991).
11. Ellis, K., Dreisbach, A.W., Lertora, J.L. Plasma elimination of cardiac troponin I in end-stage renal disease. *South Med J* **94**, 993-996 (2001).

12. Erbel, R., Neumann, T., Zeidan, Z., Bartel, T., Buck, T. [Echocardiography diagnosis of diastolic heart failure]. *Herz* **27**, 99-106 (2002).
13. Feng, J., Schaus, B.J., Fallavollita, J.A., Lee, T.C., Canty, J.M., Jr. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation* **103**, 2035-2037 (2001).
14. Flodin, M., Jonsson, A.S., Hansson, L.O., Danielsson, L.A., Larsson, A. Evaluation of Gentian cystatin C reagent on Abbott Ci8200 and calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min/1.73 m² from the cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* **67**, 560-567 (2007).
15. Folland, E.D., Kriegel, B.J., Henderson, W.G., Hammermeister, K.E., Sethi, G.K. Implications of third heart sounds in patients with valvular heart disease. The Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *N Engl J Med* **327**, 458-462 (1992).
16. Fonarow, G.C., Adams, K.F., Jr., Abraham, W.T., Yancy, C.W., Boscardin, W.J. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *Jama* **293**, 572-580 (2005).
17. Fox, K.F., Cowie, M.R., Wood, D.A., Coats, A.J., Gibbs, J.S., Underwood, S.R., Turner, R.M., Poole-Wilson, P.A., Davies, S.W., Sutton, G.C. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* **22**, 228-236 (2001).
18. Freda, B.J., Tang, W.H., Van Lente, F., Peacock, W.F., Francis, G.S. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* **40**, 2065-2071 (2002).
19. Fredericks, S., Chang, R., Gregson, H., Bewick, M., Collinson, P.O., Gaze, D., Carter, N.D., Holt, D.W. Circulating cardiac troponin-T in patients before and after renal transplantation. *Clin Chim Acta* **310**, 199-203 (2001).
20. Gegenhuber, A., Struck, J., Dieplinger, B., Poelz, W., Pacher, R., Morgenthaler, N.G., Bergmann, A., Haltmayer, M., Mueller, T. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *J Card Fail* **13**, 42-49 (2007).
21. Gerhardt, W., Katus, H., Ravkilde, J., Hamm, C., Jorgensen, P.J., Peheim, E., Ljungdahl, L., Lofdahl, P. S-troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentrations of S-creatin kinase isoenzyme MB. *Clin Chem* **37**, 1405-1411 (1991).
22. Gheorghiade, M., Zannad, F., Sopko, G., Klein, L., Pina, I.L., Konstam, M.A., Massie, B.M., Roland, E., Targum, S., Collins, S.P., Filippatos, G., Tavazzi, L. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* **112**, 3958-3968 (2005).
23. Groenning, B.A., Nilsson, J.C., Sondergaard, L., Pedersen, F., Trawinski, J., Baumann, M., Larsson, H.B., Hildebrandt, P.R. Detection of left ventricular enlargement and impaired systolic function with plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide concentrations. *Am Heart J* **143**, 923-929 (2002).
24. Hogg, K., Swedberg, K., McMurray, J. Heart failure with preserved left ventricular Systolic function - Epidemiology clinical characteristics and prognosis. *J Am Coll Cardiol* **43**, 317-327 (2004).
25. Hoppe, U.C., Böhm, M., Dietz, R., Hanrath, P., Kroemer, H.K., Osterspey, A., Schmaltz, A.A., Erdmann, E. [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. *Z Kardiol* **94**, 488-509 (2005).
26. Horwich, T.B., Patel, J., MacLellan, W.R., Fonarow, G.C. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction,

- and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* **108**, 833-838 (2003).
27. Ilva, T., Lassus, J., Siirila-Waris, K., Melin, J., Peuhkurinen, K., Pulkki, K., Nieminen, M.S., Mustonen, H., Porela, P., Harjola, V.P. Clinical significance of cardiac troponins I and T in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* **10**, 772-779 (2008).
 28. Ishii, J., Cui, W., Kitagawa, F., Kuno, T., Nakamura, Y., Naruse, H., Mori, Y., Ishikawa, T., Nagamura, Y., Kondo, T., Oshima, H., Nomura, M., Ezaki, K., Hishida, H. Prognostic value of combination of cardiac troponin T and B-type natriuretic peptide after initiation of treatment in patients with chronic heart failure. *Clin Chem* **49**, 2020-2026 (2003).
 29. Januzzi, J.L., van Kimmenade, R., Lainchbury, J., Bayes-Genis, A., Ordonez-Llanos, J., Santalo-Bel, M., Pinto, Y.M., Richards, M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* **27**, 330-337 (2006).
 30. Johnson, W., Omland, T., Hall, C., Lucas, C., Myking, O.L., Collins, C., Pfeffer, M., Rouleau, J.L., Stevenson, L.W. Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* **39**, 1623-1629 (2002).
 31. Jougasaki, M., Burnett, J.C., Jr. Adrenomedullin: potential in physiology and pathophysiology. *Life Sci* **66**, 855-872 (2000).
 32. Kazanegra, R., Cheng, V., Garcia, A., Krishnaswamy, P., Gardetto, N., Clopton, P., Maisel, A. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* **7**, 21-29 (2001).
 33. Kociol, R.D., Pang, P.S., Gheorghiade, M., Fonarow, G.C., O'Connor, C.M., Felker, G.M. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* **56**, 1071-1078 (2010).
 34. Latini, R., Masson, S., Anand, I.S., Missov, E., Carlson, M., Vago, T., Angelici, L., Barlera, S., Parrinello, G., Maggioni, A.P., Tognoni, G., Cohn, J.N. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* **116**, 1242-1249 (2007).
 35. Logeart, D., Thabut, G., Jourdain, P., Chavelas, C., Beyne, P., Beauvais, F., Bouvier, E., Solal, A.C. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* **43**, 635-641 (2004).
 36. Maeda, K., Tsutamoto, T., Wada, A., Hisanaga, T., Kinoshita, M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* **135**, 825-832 (1998).
 37. Maisel, A., Mueller, C., Adams, K., Jr., Anker, S.D., Aspromonte, N., Cleland, J.G., Cohen-Solal, A., Dahlstrom, U., DeMaria, A., Di Somma, S., Filippatos, G.S., Fonarow, G.C., Jourdain, P., Komajda, M., Liu, P.P., McDonagh, T., McDonald, K., Mebazaa, A., Nieminen, M.S., Peacock, W.F., Tubaro, M., Valle, R., Vanderhyden, M., Yancy, C.W., Zannad, F., Braunwald, E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* **10**, 824-839 (2008).
 38. Maisel, A., Mueller, C., Nowak, R., Peacock, W.F., Landsberg, J.W., Ponikowski, P., Mockel, M., Hogan, C., Wu, A.H., Richards, M., Clopton, P., Filippatos, G.S., Di Somma, S., Anand, I., Ng, L., Daniels, L.B., Neath, S.X., Christenson, R., Potocki, M., McCord, J., Terracciano, G., Kremastinos, D., Hartmann, O., von Haehling, S., Bergmann, A., Morgenthaler, N.G., Anker, S.D. Mid-region pro-hormone markers

- for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* **55**, 2062-2076 (2010).
39. Maisel, A.S., Krishnaswamy, P., Nowak, R.M., McCord, J., Hollander, J.E., Duc, P., Omland, T., Storrow, A.B., Abraham, W.T., Wu, A.H., Clopton, P., Steg, P.G., Westheim, A., Knudsen, C.W., Perez, A., Kazanegra, R., Herrmann, H.C., McCullough, P.A. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* **347**, 161-167 (2002).
 40. McCullough, P.A., Duc, P., Omland, T., McCord, J., Nowak, R.M., Hollander, J.E., Herrmann, H.C., Steg, P.G., Westheim, A., Knudsen, C.W., Storrow, A.B., Abraham, W.T., Lamba, S., Wu, A.H., Perez, A., Clopton, P., Krishnaswamy, P., Kazanegra, R., Maisel, A.S. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* **41**, 571-579 (2003).
 41. McMurray, J.J., Adamopoulos, S., Anker, S.D., Auricchio, A., Bohm, M., Dickstein, K., Falk, V., Filippatos, G., Fonseca, C., Gomez-Sanchez, M.A., Jaarsma, T., Kober, L., Lip, G.Y., Maggioni, A.P., Parkhomenko, A., Pieske, B.M., Popescu, B.A., Ronnevik, P.K., Rutten, F.H., Schwitter, J., Seferovic, P., Stepinska, J., Trindade, P.T., Voors, A.A., Zannad, F., Zeiher, A., Bax, J.J., 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., Reiner, Z., Sechtem, U., Sirnes, P.A., Tendera, M., Torbicki, A., Vahanian, A., Windecker, S., Bonet, L.A., Avraamides, P., Ben Lamin, H.A., Brignole, M., Coca, A., Cowburn, P., Dargie, H., Elliott, P., Flachskampf, F.A., Guida, G.F., Hardman, S., Iung, B., Merkely, B., Mueller, C., Nanas, J.N., Nielsen, O.W., Orn, S., Parissis, J.T., Ponikowski, P. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* **14**, 803-869 (2012).
 42. McMurray, J.J., Stewart, S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* **83**, 596-602 (2000).
 43. Metra, M., Nodari, S., Parrinello, G., Specchia, C., Brentana, L., Rocca, P., Fracassi, F., Bordonali, T., Milani, P., Danesi, R., Verzura, G., Chiari, E., Dei Cas, L. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur J Heart Fail* **9**, 776-786 (2007).
 44. Morgenthaler, N.G., Struck, J., Alonso, C., Bergmann, A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem* **51**, 1823-1829 (2005).
 45. Morgenthaler, N.G., Struck, J., Alonso, C., Bergmann, A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* **52**, 112-119 (2006).
 46. Mueller, C. Risk stratification in acute decompensated heart failure: the role of cardiac troponin. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* **5**, 680-681 (2008).
 47. Neumann, T., Biermann, J., Erbel, R., Neumann, A., Wasem, J., Ertl, G., Dietz, R. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int* **106**, 269-275 (2009).
 48. Nielsen, L.S., Svanegaard, J., Klitgaard, N.A., Egeblad, H. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea. *Eur J Heart Fail* **6**, 63-70 (2004).

49. Nieminen, M.S., Brutsaert, D., Dickstein, K., Drexler, H., Follath, F., Harjola, V.P., Hochadel, M., Komajda, M., Lassus, J., Lopez-Sendon, J.L., Ponikowski, P., Tavazzi, L. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* **27**, 2725-2736 (2006).
50. O'Neill, J.O., Bott-Silverman, C.E., McRae, A.T., 3rd, Troughton, R.W., Ng, K., Starling, R.C., Young, J.B. B-type natriuretic peptide levels are not a surrogate marker for invasive hemodynamics during management of patients with severe heart failure. *Am Heart J* **149**, 363-369 (2005).
51. Parmacek, M.S., Solaro, R.J. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Prog Cardiovasc Dis* **47**, 159-176 (2004).
52. Pascual-Figal, D.A., Casas, T., Ordonez-Llanos, J., Manzano-Fernandez, S., Bonaque, J.C., Boronat, M., Munoz-Esparza, C., Valdes, M., Januzzi, J.L. Highly sensitive troponin T for risk stratification of acutely destabilized heart failure. *Am Heart J* **163**, 1002-1010 (2012).
53. Peacock, W.F., Nowak, R., Christenson, R., DiSomma, S., Neath, S.X., Hartmann, O., Mueller, C., Ponikowski, P., Mockel, M., Hogan, C., Wu, A.H., Richards, M., Filippatos, G.S., Anand, I., Ng, L.L., Daniels, L.B., Morgenthaler, N., Anker, S.D., Maisel, A.S. Short-term mortality risk in emergency department acute heart failure. *Acad Emerg Med* **18**, 947-958 (2011).
54. Peacock, W.F.t., De Marco, T., Fonarow, G.C., Diercks, D., Wynne, J., Apple, F.S., Wu, A.H. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* **358**, 2117-2126 (2008).
55. Perna, E.R., Macin, S.M., Cimbaro Canella, J.P., Alvarenga, P.M., Rios, N.G., Pantich, R., Augier, N., Farias, E.F., Jantus, E., Brizuela, M., Medina, F. Minor myocardial damage detected by troponin T is a powerful predictor of long-term prognosis in patients with acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol* **99**, 253-261 (2005).
56. Pocock, S.J., Wang, D., Pfeffer, M.A., Yusuf, S., McMurray, J.J., Swedberg, K.B., Ostergren, J., Michelson, E.L., Pieper, K.S., Granger, C.B. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* **27**, 65-75 (2006).
57. Reichlin, T., Hochholzer, W., Bassetti, S., Steuer, S., Stelzig, C., Hartwiger, S., Biedert, S., Schaub, N., Buerge, C., Potocki, M., Noveanu, M., Breidhardt, T., Twerenbold, R., Winkler, K., Bingisser, R., Mueller, C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* **361**, 858-867 (2009).
58. Ronco, C., McCullough, P., Anker, S.D., Anand, I., Aspromonte, N., Bagshaw, S.M., Bellomo, R., Berl, T., Bobek, I., Cruz, D.N., Daliento, L., Davenport, A., Haapio, M., Hillege, H., House, A.A., Katz, N., Maisel, A., Mankad, S., Zanco, P., Mebazaa, A., Palazzuoli, A., Ronco, F., Shaw, A., Sheinfeld, G., Soni, S., Vescovo, G., Zamperetti, N., Ponikowski, P. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* **31**, 703-711 (2010).
59. Sanghi, P., Uretsky, B.F., Schwarz, E.R. Vasopressin antagonism: a future treatment option in heart failure. *Eur Heart J* **26**, 538-543 (2005).
60. Schrier, R.W., Abraham, W.T. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* **341**, 577-585 (1999).
61. Setoguchi, S., Stevenson, L.W., Schneeweiss, S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J* **154**, 260-266 (2007).
62. Solomon, S.D., Dobson, J., Pocock, S., Skali, H., McMurray, J.J., Granger, C.B., Yusuf, S., Swedberg, K., Young, J.B., Michelson, E.L., Pfeffer, M.A. Influence of

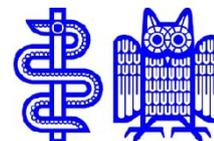
- nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* **116**, 1482-1487 (2007).
63. Stevenson, L.W., Perloff, J.K. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *Jama* **261**, 884-888 (1989).
 64. Stewart, S., MacIntyre, K., Hole, D.J., Capewell, S., McMurray, J.J. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* **3**, 315-322 (2001).
 65. Tavazzi, L., Maggioni, A.P., Lucci, D., Cacciatore, G., Ansalone, G., Oliva, F., Porcu, M. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *Eur Heart J* **27**, 1207-1215 (2006).
 66. Tentzeris, I., Jarai, R., Farhan, S., Perkmann, T., Schwarz, M.A., Jakl, G., Wojta, J., Huber, K. Complementary role of copeptin and high-sensitivity troponin in predicting outcome in patients with stable chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* **13**, 726-733 (2011).
 67. Thygesen, K., Mair, J., Katus, H., Plebani, M., Venge, P., Collinson, P., Lindahl, B., Giannitsis, E., Hasin, Y., Galvani, M., Tubaro, M., Alpert, J.S., Biasucci, L.M., Koenig, W., Mueller, C., Huber, K., Hamm, C., Jaffe, A.S. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* **31**, 2197-2204 (2010).
 68. Thygesen, K., Mair, J., Mueller, C., Huber, K., Weber, M., Plebani, M., Hasin, Y., Biasucci, L.M., Giannitsis, E., Lindahl, B., Koenig, W., Tubaro, M., Collinson, P., Katus, H., Galvani, M., Venge, P., Alpert, J.S., Hamm, C., Jaffe, A.S. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* **33**, 2001-2006 (2012).
 69. Tsutamoto, T., Kawahara, C., Nishiyama, K., Yamaji, M., Fujii, M., Yamamoto, T., Horie, M. Prognostic role of highly sensitive cardiac troponin I in patients with systolic heart failure. *Am Heart J* **159**, 63-67 (2010).
 70. Yamamoto, K., Burnett, J.C., Jr., Jougasaki, M., Nishimura, R.A., Bailey, K.R., Saito, Y., Nakao, K., Redfield, M.M. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* **28**, 988-994 (1996).
 71. You, J.J., Austin, P.C., Alter, D.A., Ko, D.T., Tu, J.V. Relation between cardiac troponin I and mortality in acute decompensated heart failure. *Am Heart J* **153**, 462-470 (2007).
 72. Zannad, F., Mebazaa, A., Juilliere, Y., Cohen-Solal, A., Guize, L., Alla, F., Rouge, P., Blin, P., Barlet, M.H., Paolozzi, L., Vincent, C., Desnos, M., Samii, K. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study. *Eur J Heart Fail* **8**, 697-705 (2006).

7 Anhang

7.1 Aufklärungsbogen

UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES

Klinik für Innere Medizin III
Kardiologie, Angiologie u. Internistische Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. M. Böhm



Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur

Bestimmung des hochsensitiven Troponins und Copeptins bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz.

Liebe Patientin, lieber Patient,
Ihre aktuelle stationäre Aufnahme erfolgte aufgrund einer akuten Verschlechterung Ihrer Herzmuskelschwäche (dekompensierte Herzinsuffizienz). Wir möchten bei Ihnen im Rahmen einer klinischen Studie, zusätzliche Blutwerte (Copeptin, hochsensitives Troponin, MR-proANP) bestimmen, um deren Bedeutung bei Herzinsuffizienz auch hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufs zu untersuchen. Hierfür werden sie nach 180 Tagen nach Ihrer stationären Entlassung telefonisch kontaktiert und es werden Ihnen Fragen zu Ihrer aktuellen körperlichen Belastbarkeit, Ihrer aktuellen Medikation sowie die Zahl Ihrer Krankenhausaufenthalte nach Entlassung gestellt. Die Dauer des Telefonats wird etwa 5 – 10 Minuten betragen.

Welche Risiken hat diese Untersuchung?

Durch die geplante Studie entstehen keine zusätzlichen Risiken. Die notwendigen Parameter werden aus den routinemäßig entnommenen Blutproben bestimmt.

Was sollten sie noch allgemein über klinische Studien wissen?

Zur Auswertung werden die erhobenen Daten pseudonymisiert, d.h. Ihr Name wird einer anonymen Kennziffer zugeordnet.

Die Teilnahme ist freiwillig. Sie haben das Recht, ihre Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen zu widerrufen, ohne dass das Vertrauensverhältnis zum behandelnden Arzt in irgendeiner Weise leidet und ohne dass daraus irgendwelche Nachteile für Sie entstehen.

Ihre weitere medizinische Betreuung ist nicht von Ihrer Entscheidung zur Teilnahme an der Studie abhängig.

Einwilligungserklärung

Ich bin ausreichend über diese klinische Untersuchung informiert worden. Ich habe meine Teilnahme an dieser Studie mit meinem behandelnden Arzt besprochen, einschließlich des Ziels und des Ablaufs der Studie. Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig, und ich kann jederzeit, auch während

der Studie, meine Einverständniserklärung widerrufen, ohne dass für mich daraus Nachteile entstehen.

Ich erkläre zugleich, dass ich mit der im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten/ Studiendaten und ihrer pseudonymisierten Speicherung und Auswertung einverstanden bin.

Eine Kopie dieses Dokuments habe ich erhalten.

Nachname: _____ Vorname: _____
(in Druckbuchstaben)

Geburtsdatum : Tag : ____ Monat : ____ Jahr : ____

Unterschrift des Patienten: Datum :
Tag: ____ Monat: ____ Jahr: ____

(Diese Angaben müssen vom Patienten selbst eingetragen werden)

Unterschrift des Prüfarztes : Datum :
Tag: ____ Monat: ____ Jahr: ____

7.2. Untersuchungsprotokoll

HOM hs-TnT AHF	
Erhebungsdatum:	
Name:	Vorname:
Geb.:	Tel-Nr.:
Hausarzt:	Kardiologe:
Größe:	Gewicht:
Anamnese:	
HI Dauer:	Letzte Dekompensation:
HI Genese:	
Hypertonus:	Diabetes:
KHK:	pAVK:
Stroke:	COPD:
VHF:	Niereninsuffizienz:
Klinik:	
NYHA:	CCS:
Rasselgeräusche:	Periphere Ödeme:
Aszites:	3. Herzton:
Gestaute Halsvenen:	
Device:	
Seit:	
ICD:	CRT-D:
Schrittmacher:	CRT-P:

7.3. Nachuntersuchungsprotokoll

HOM-ADHI Register – hs-TnT bei AHF	
Erhebungsdatum:	
Name:	Vorname:
Geb.:	Tel-Nr.:
Allgemeines:	
Belastungsdyspnoe:	Angina pectoris:
Gehstrecke (m):	Aktuelles Gewicht:
Gewichtsveränderung in letzten 6 Monaten:	Synkope od. Schwindel:
Rhythmus: Sinus? VHF? Regelmäßig?	
Ereignisse:	
Krankenhaus allgemein:	Krankenhaus kardiovaskulär:
Datum:	Datum:
Wo:	Wo:
Rhythmusstörung:	ICD Auslösung:
Kardioversion:	Anzahl HA Besuche in letzten 6 Monaten:
Anzahl Kardiologenbesuche in letzten 6 Monaten:	Myokardinfarkt:
TIA/PRIND/Apoplex	Lungenembolie
Tod:	
Tod?:	Extrakardiale Ursache:
	Wann:
Kardiale Ursache:	Plötzlicher Herztod
Wann:	

8 Publikationen/Dank

8.1 Publikationen

Während der vorgelegten Dissertation entstanden folgende Vorträge:

1. Christian Ukena, Peter Ehrlich, Felix Mahfoud, Michael Kindermann, Philipp Lepper, Michael Böhm, Ingrid Kindermann: Frühe Risikostratifikation mittels des hochsensitiven Troponins bei nicht-selektionierten Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz.
Clin Res Cardiol 101, Suppl 1 April 2012 V531
2. P. Ehrlich, C. Ukena, F. Mahfoud, M. Kindermann, J. Geisel, P. Lepper, M. Böhm, I. Kindermann (Homburg/Saar)
Referent: P. Ehrlich (Homburg/ Saar):
Frühe Risikostratifikation mittels des hochsensitiven Troponins bei nicht-selektionierten Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz.
Der Internist 2012 53:1 PS167

Auf der Basis der Daten entstand eine weitere Studie:

“Angiotensin-2 and Outcome in Patients with Acute Decompensated Heart Failure”;
Janine Pöss MD, Christian Ukena MD, Ingrid Kindermann MD, Peter Ehrlich, Georg Fuernau MD, Sebastian Ewen MD, Felix Mahfoud MD, Steffen Kriechbaum, Michael Böhm MD, Andreas Link MD; 2014

Status: eingereicht

8.2 Dank

Mein Dank gilt Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Böhm für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit die Dissertationsarbeit in der Klinik für Innere Medizin III der Universität des Saarlandes erstellen zu können.

Herrn Dr. med. Christian Ukena danke ich für die ausgezeichnete Betreuung sowie Hilfestellung bei Problemen.

Desweiteren danke ich dem Pflegepersonal für die Betreuung der Studienpatienten.

Zuletzt danke ich den Patienten für Ihre Bereitschaft an der Studie teilzunehmen.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Peter Robert Ehrlich
 Geburtsdatum, Ort: 25.08.1987, Saarbrücken
 Anschrift: Im Kasental 26, 66119 Saarbrücken

Schulische Ausbildung

06/2006 Abitur am Robert Schuman Gymnasium Saarlouis
 Note: 1,7

Studium

10/2006-11/2012 Medizinstudium an der Universitätsklinik des Saarlandes
 09/2008 1. Staatsexamen, Note 1,5
 11/2012 2. Staatsexamen, Note 1,5

Beruflicher Werdegang

03/2013 Assistenzarzt – Medizinische Klinik
 Caritas Klinikum Saarbrücken St. Theresia

Promotion

04/2010 Beginn der prospektiven klinischen Studie:
 „Bedeutung des hochsensitiven Troponin T zur
 Risikostratifizierung bei Patienten mit akut dekompensierter
 Herzinsuffizienz“
 04/2012 Posterpräsentation beim 118. Kongress der deutschen
 Gesellschaft für Innere Medizin in Wiesbaden