

Genauigkeit von hochsensitivem Troponin für die Vorhersage des klinischen Verlaufs von Patienten mit akuter Herzinsuffizienz in Abhängigkeit der Nierenfunktion

Anna Krauth

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung einer

Doktorin der Medizin (Dr.med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Stefan Thorban

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Christian Kupatt – Jeremias
2. Priv. – Doz. Dr. Maria Isabell Bernlochner

Die Dissertation wurde am 04.10.2023 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 07.05.2024
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
2 Fachlicher Hintergrund	3
2.1 Akute Herzinsuffizienz	3
2.1.1 Definition und zentrale Merkmale.....	3
2.1.2 Epidemiologie.....	3
2.1.3 Ätiologie	5
2.1.3.1 De-novo akute Herzinsuffizienz	6
2.1.3.2 Akute Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz	6
2.1.4 Risikostratifizierung	7
2.2 Troponin.....	9
2.2.1 Physiologische Grundlagen	9
2.2.2 Freisetzungsmechanismen aus den Kardiomyozyten.....	9
2.2.3 Assays zur Troponinmessung	10
2.2.4 Einsatz in der Klinik	10
3 Methoden	12
3.1 Studienkohorte.....	12
3.2 Datenerhebung	13
3.3 Labormessungen	13
3.4 Studienendpunkt.....	14
3.5 Statistische Analyse.....	15
4 Ergebnisse	18
4.1 Studienpopulation und Baseline Charakteristika	18

4.2	Assoziation der Nierenfunktion mit hs-TnT-Werten	22
4.3	Prognostische Performance von hs-TnT-Cut-Offs bezüglich der 30-Tages-Mortalität in Abhängigkeit der Nierenfunktion	24
5	Diskussion	29
5.1	Assoziation von Troponin mit akuter Herzinsuffizienz	29
5.1.1	Prävalenz erhöhter Troponinspiegel bei AHF	29
5.1.2	Pathophysiologie der Troponinfreisetzung bei AHF	30
5.1.2.1	Ischämische Prozesse	31
5.1.2.2	Nicht-ischämische Prozesse	32
5.1.3	Erhöhte Troponinspiegel als Ausdruck kardialer Umbauprozesse	33
5.1.4	Prognostische Information von Troponin hinsichtlich des klinischen Verlaufs von Patienten mit AHF	34
5.1.4.1	Mortalität	34
5.1.4.2	Ressourcenverbrauch bei Hospitalisierung	35
5.1.4.3	Rehospitalisierungsrate	36
5.1.4.4	Steigerung der prognostischen Güte durch serielle Messungen	36
5.1.4.5	Weitere prognostische Marker bei AHF und deren Kombination mit Troponin in Multimarker Modellen	37
5.1.4.6	Prognostische Güte niedriger Troponinspiegel	38
5.1.4.7	Problematik der Interpretation von Studien zu Troponin	39
5.2	Assoziation von Troponin mit Niereninsuffizienz	40
5.2.1	Prävalenz der Niereninsuffizienz bei Patienten mit AHF	40
5.2.2	Wirkzusammenhänge des kardiorenenalen Syndroms	40
5.2.3	Prävalenz erhöhter Troponinspiegel bei Niereninsuffizienz	42
5.2.4	Ätiologie erhöhter Troponinspiegel bei Niereninsuffizienz	43
5.2.5	Zusammenhang von hs-TnT und eGFR	45
5.3	Prognostische Güte von hs-TnT für die Vorhersage des klinischen Verlaufs von Patienten mit akuter Herzinsuffizienz in Abhängigkeit der Nierenfunktion	45
5.3.1	Notwendigkeit modifizierter hs-TnT-Cut-Off-Werte	45
5.3.2	Einführung optimierter hs-TnT-Cut-Off-Werte	46
5.3.3	Prognostische Genauigkeit hs-TnTs für die Vorhersage der 30-Tages-Mortalität in Abhängigkeit der Nierenfunktion	48

5.4	Klinische Konsequenzen und Ausblick	48
5.5	Limitationen	49
6	Zusammenfassung	51
7	Literaturverzeichnis	53
	Danksagung	71
	Publikationsliste	72

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prävalenz der Herzinsuffizienz in Abhängigkeit des Alters und des Geschlechts in Deutschland im Jahr 2017	4
Abbildung 2: Studienverlauf	18
Abbildung 3: Verteilung der Nierenfunktionsklassen anhand der eGFR in der Studienkohorte	19
Abbildung 4: Korrelation von hs-TnT mit eGFR	23
Abbildung 5: AUC von hs-TnT in Bezug auf die Vorhersage der 30-Tages-Mortalität in Abhängigkeit von der Nierenfunktion	25
Abbildung 6: Prädiktiver Wert von hs-TnT hinsichtlich der 30-Tages-Mortalität bei Patienten mit eGFR \geq 45 ml/min versus $<$ 45 ml/min	26
Abbildung 7: Übersicht der zugrundeliegenden Prozesse einer Troponinfreisetzung im Rahmen der AHF	30
Abbildung 8: Mögliche Mechanismen der kardioresnalen Interaktionen.....	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Nierenfunktion	14
Tabelle 2: Baseline Charakteristika.....	20
Tabelle 3: Unabhängige Assoziation mit dem maximalen hs-TnT-Wert	23
Tabelle 4: AUC von hs-TnT in Bezug auf die Vorhersage der 30-Tages-Mortalität bei verschiedenen Nierenfunktionsklassen.....	25
Tabelle 5: Mittels Youden-Index optimierte hs-TnT-Cut-Off-Werte in Abhängigkeit der Nierenfunktion	27

Abkürzungsverzeichnis

ADHF	Akut dekompensierte Herzinsuffizienz
AHF	Akute Herzinsuffizienz
AUC.....	Area Under The Curve
eGFR.....	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG.....	Elektrokardiogramm
hs-TnT.....	Hochsensitives Troponin
IGR.....	Interquartilsabstand
kDa.....	Kilodalton
KHK.....	Koronare Herzerkrankung
KI.....	Konfidenzintervall
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
NYHA	New York Heart Association
OR.....	Odds Ratio
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROC	Receiver Operating Characteristics
RV-RA Gradient	Rechtsventrikulärer-rechtsatrialer Gradient
SD	Standardabweichung
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
URL.....	Upper Reference Limit

1 Einleitung

Die akute Herzinsuffizienz (AHF) ist ein komplexes klinisches Syndrom und definiert durch akut einsetzende oder sich verschlechternde Symptome und Zeichen einer Herzinsuffizienz. Es handelt sich um einen lebensbedrohlichen Zustand, der umgehende Behandlung erfordert. Weltweit sind über 25 Millionen Menschen an einer Herzinsuffizienz erkrankt (Ambrosy et al., 2014). Eine Herzinsuffizienz ist die häufigste Einzeldiagnose für Krankenhauseinweisungen in Deutschland (Neumann et al., 2009). Während einer Hospitalisierung ist die Mortalität der Patienten deutlich erhöht, der internationalen ALARM-HF Studie zufolge liegt sie bei 11% (Follath et al., 2011). Auch nach Entlassung ist die Mortalität weiterhin hoch, so beträgt die 30-Tages-Mortalität 10% und die 1-Jahres-Mortalität 30% (Llorens et al., 2018). Eine stationäre Aufnahme markiert einen entscheidenden Schritt in der Progression der AHF und erhöht wiederum das Risiko für zukünftige Hospitalisierungen. So wird rund ein Viertel dieser Patienten innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung rehospitalisiert (Khan et al., 2021; Krumholz et al., 2009; Yancy et al., 2013).

Die hohe Rehospitalisierungsrate, welche neben einer maßgeblichen Verschlechterung des klinischen Outcomes der Patienten auch einen erheblichen Teil der Gesundheitskosten verursacht, sowie die hohe Mortalität unterstreichen die Notwendigkeit der Etablierung eines aussagekräftigen prognostischen Markers. Eine adäquate Risikostratifizierung von Patienten mit AHF ist essentiell für die Evaluation bei Aufnahme, hilft bei weiteren Therapieentscheidungen während der Hospitalisierung und ist darüber hinaus wegweisend für das langfristige Management der Patienten nach Entlassung.

Ein vielversprechender prognostischer Marker bei AHF ist das hochsensitive Troponin (hs-TnT). Hs-TnT spiegelt als Marker myokardialer Schädigung eine der häufigsten zugrundeliegenden Pathologien der AHF wider. Eine myokardiale Schädigung trägt neben anderen Faktoren, wie den häufig assoziierten Komorbiditäten, maßgeblich zur schlechten Prognose dieses Krankheitsbildes bei. Es gibt ausreichend Evidenz für die Assoziation erhöhter hs-TnT-Spiegel bei AHF-Patienten mit einem schlechteren Outcome. Erhöhte Troponinspiegel verweisen auf ein höheres Risiko für einen schweren klinischen Verlauf und der Notwendigkeit einer intensiveren Therapie während des aktuellen Krankenhausaufenthaltes (Braga et al., 2013; Diez et al., 2016). Diese Patienten haben zudem ein erhöhtes Risiko für einen längeren Aufenthalt

(Felker et al., 2012; Ferreira et al., 2014) sowie Sterblichkeit während der Hospitalisierung (Peacock et al., 2008). Darüber hinaus sind erhöhte Troponinspiegel auch mit einer erhöhten Kurz- und Langzeitmortalität nach Entlassung (Yousufuddin et al., 2016) sowie rezidivierenden Rehospitalisierungen (Xue et al., 2011) assoziiert. Das Problem beim Einsatz von hs-TnT zur Risikoprädiktion bei AHF ist, dass die Mehrheit der AHF-Patienten erhöhte hs-TnT-Spiegel oberhalb der 99. Perzentile der oberen Bezugsgrenze (URL) aufweist. Studien zufolge liegt der Anteil dieser Patienten zwischen 77-90% (Felker et al., 2015; Jacob et al., 2017; Pang et al., 2019). Dadurch ist eine Differenzierung zwischen Patienten mit hohem und niedrigem Risiko für einen schweren klinischen Verlauf nur eingeschränkt möglich. Erschwerend kommt hinzu, dass der hs-TnT-Spiegel auch durch eine renale Dysfunktion, eine häufige Komorbidität von AHF-Patienten, erhöht wird (Miller-Hodges et al., 2018; Twerenbold et al., 2015).

Diese Zusammenhänge werfen verschiedene Fragen bezüglich des Einsatzes von hs-TnT als prognostischer Marker bei Patienten mit AHF auf. Zeigen Patienten mit AHF und eingeschränkter Nierenfunktion durch die Assoziation beider Krankheitsbilder mit erhöhten hs-TnT-Spiegeln somit nahezu immer messbar erhöhte hs-TnT-Spiegel? Ist die Aussagekraft von hs-TnT als prognostischer Marker in diesem Patientenkollektiv folglich eingeschränkt? Und falls dies zutrifft, wie kann der Nutzen aus dessen Bestimmung weiterhin adäquat gewährleistet werden? Diese Fragen sollen im Rahmen der vorliegenden Ausarbeitung beantwortet werden.

Im Bereich des akuten Myokardinfarkts gibt es bereits Studien zum Einsatz von hs-TnT als diagnostischer Marker in Abhängigkeit der Nierenfunktion. So konnten Twerenbold et al. (2015) und Kraus et al. (2018) zeigen, dass eine Anpassung von hs-TnT-Cut-Off-Werten an das Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion die diagnostische Genauigkeit von hs-TnT erhöht. Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass auch im Setting der AHF die Nierenfunktion für eine adäquate Interpretation des hs-TnT-Wertes als prognostischer Marker berücksichtigt werden muss.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung und Bewertung der hs-TnT-basierten Risikoprädiktion bei Patienten mit AHF in Abhängigkeit der Nierenfunktionsklassen.

Die Ausarbeitung basiert auf einer retrospektiven Registerstudie und dem entsprechenden Paper, welches im Heart and Vessels Journal im Jahr 2022 veröffentlicht wurde (Ledwoch et al., 2022).

2 Fachlicher Hintergrund

2.1 Akute Herzinsuffizienz

2.1.1 Definition und zentrale Merkmale

Die AHF kann entweder neu mit akut einsetzenden Symptomen und Zeichen einer Herzinsuffizienz (de-novo) oder als akute Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz (ADHF) auftreten (Gheorghiade, Zannad, et al., 2005; Ponikowski et al., 2016).

Eine AHF ist gekennzeichnet durch verschiedene hämodynamische und neurohumorale Veränderungen. Zentrales Element der Pathophysiologie ist eine myokardiale Schädigung, die sowohl Ursache als auch Folge dieser Veränderungen sein kann (Gheorghiade & Pang, 2009). So kann bspw. eine vermehrte Volumen- oder Druckbelastung zu einer myokardialen Schädigung führen, welche eine plötzlich auftretende kardiale Dysfunktion auslöst. Das Resultat ist ein verminderter kardialer Auswurf und/oder erhöhte intrakardiale Füllungsdrücke, die charakteristischen Merkmale einer AHF. Hierdurch kann wiederum eine myokardiale Schädigung verursacht oder verschlimmert werden.

Eine eingeschränkte kardiale Pumpfunktion mit vermindertem Auswurf führt zu einer Aktivierung neurohumoraler Kompensationsmechanismen. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) fördert die Natrium- und Wasserretention in der Niere und damit die Entstehung einer peripheren und pulmonalen Stauung. Auch eine periphere Vasokonstriktion mit konsekutiver Flüssigkeitsumverteilung begünstigt über eine Erhöhung der linksventrikulären Drücke eine Stauung. Diese ist ein typisches Merkmal von Patienten mit AHF. Zeichen und Symptome einer Flüssigkeitsüberladung wie Dyspnoe oder periphere Ödeme charakterisieren die klinische Präsentation der Patienten und sind Hauptgrund der Krankenhauseinweisungen. (Farmakis et al., 2018)

2.1.2 Epidemiologie

Da die Herzinsuffizienz eine chronisch fortschreitende Erkrankung ist, werden die meisten Hospitalisierungen durch eine akute Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz verursacht. So haben circa 80% der Patienten mit AHF eine bereits bestehende Herzinsuffizienz (Adams et al., 2005; Llorens et al., 2018; O'Connor et al.,

2008). Die chronische Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Erkrankungen der Erwachsenenbevölkerung. Die Gesamtprävalenz in westlichen Ländern wird auf 1-2% geschätzt (Mosterd & Hoes, 2007). Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz der Herzinsuffizienz deutlich an und erreicht den ESC Leitlinien zufolge $\geq 10\%$ bei Personen > 70 Jahre (Benjamin et al., 2018; Ceia et al., 2002; McDonagh et al., 2021; van Riet et al., 2016). Abbildung 1 veranschaulicht diesen altersabhängigen Anstieg der Prävalenz der Herzinsuffizienz anhand von Daten aus dem Jahr 2017 in Deutschland.

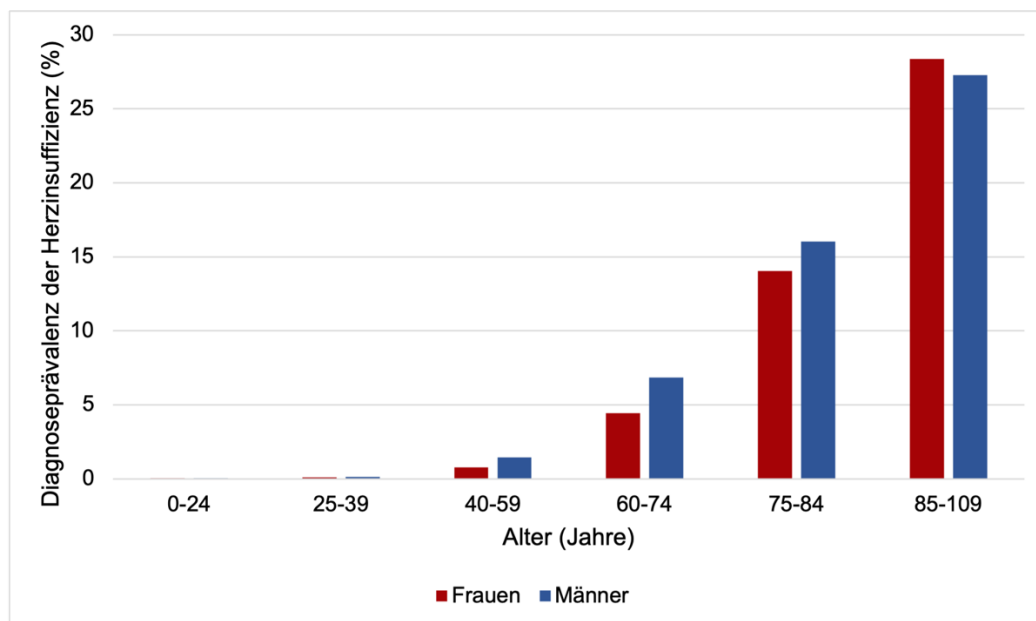


Abbildung 1: Prävalenz der Herzinsuffizienz in Abhängigkeit des Alters und des Geschlechts in Deutschland im Jahr 2017

Quelle: eigene Darstellung basierend auf Daten aus dem Versorgungsatlas-Bericht Nr. 18/09 von Holstiege et al. (2018)

Neben der Prävalenz ist auch die Inzidenz der Herzinsuffizienz stark altersabhängig. Während diese Inzidenz bei den Unter-50-Jährigen bei $< 1\%$ liegt, steigt sie bei den Über-80-Jährigen auf Werte bis 30% (Yancy et al., 2013). Durch die steigende Lebenserwartung im Rahmen des demographischen Wandels ist von einer stetig zunehmenden Inzidenz der Herzinsuffizienz auszugehen.

Die Rotterdam Studie schätzt das Lebenszeitrisiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln bei Frauen auf bis zu 28% und bei Männern auf bis zu 33% (Bleumink et al., 2004).

Das Krankheitsbild der AHF ist auch von großer gesundheitsökonomischer Bedeutung. Eine AHF ist der häufigste Grund für eine Hospitalisierung bei Über-65-Jährigen (Braunwald, 2015; Go et al., 2013). Diese Hospitalisierungen verursachen enorme Kosten für das Gesundheitswesen. In westlichen Industrieländern machen die Kosten der Behandlung von Herzinsuffizienzpatienten einen Anteil von 1-2% der direkten Gesundheitsausgaben aus. Der Großteil (50-70%) davon entsteht durch die stationäre Versorgung. (Neumann et al., 2009)

Kommt es im Rahmen einer AHF zu einer Hospitalisierung, ist die Mortalität der Patienten deutlich erhöht. Daten aus verschiedenen Studien zeigen Mortalitätsraten während eines Krankenhausaufenthaltes von 4% über 7% bis zu 11% (Adams et al., 2005; Cleland et al., 2003; Follath et al., 2011; Llorens et al., 2018; Nieminen et al., 2006; O'Connor et al., 2008). Auch nach der Entlassung bleibt die Mortalität hoch. Die Mortalität innerhalb der ersten drei Monate nach Entlassung variiert zwischen 7% und 11% (Adams et al., 2005; Cleland et al., 2003; Llorens et al., 2018; O'Connor et al., 2008). Die Mortalität innerhalb eines Jahres nach der Index Hospitalisierung liegt nach Maggioni et al. (2013) bei 17%. Die Ergebnisse einer großen Registerstudie EAHFE ergeben eine 1-Jahres-Mortalität von 30% (Llorens et al., 2018). Im ADHERE-Register liegt die 1-Jahres-Mortalität sogar bei 36% (Adams et al., 2005). Darüber hinaus steigt bei AHF-Patienten mit zunehmender Zeit nach Entlassung das Risiko einer Rehospitalisierung. Innerhalb der ersten drei Monate liegt die Rehospitalisierungsrate zwischen 22% und 30% (Adams et al., 2005; Cleland et al., 2003; Llorens et al., 2018; O'Connor et al., 2008). Innerhalb eines Jahres nach Entlassung erreicht sie Werte zwischen 44% und 66% (Kociol, Hammill, et al., 2010; Maggioni et al., 2013). Wiederholte Hospitalisierungen führen zu einer schrittweisen Progression der Erkrankung. Jede Hospitalisierung geht einher mit einer Verschlechterung der Herzfunktion und einer abnehmenden Erholungsfähigkeit (Fonarow, Stough, et al., 2007).

2.1.3 Ätiologie

Die beiden Formen der AHF, de-novo-AHF und ADHF, variieren hinsichtlich Ätiologie sowie Komorbiditäten. Dies hat deutliche Auswirkungen auf das akute Management der Patienten und die Zielsetzung der jeweiligen Therapie.

2.1.3.1 De-novo akute Herzinsuffizienz

Auslöser einer de-novo-AHF kann ein plötzlicher Anstieg der intrakardialen Füllungsdrücke und/oder eine akut auftretende myokardiale Dysfunktion sein. Durch den verminderten kardialen Auswurf resultiert einerseits eine reduzierte periphere Perfusion sowie andererseits über den Rückstau in den Lungenkreislauf ein Lungenödem. (Kurmani & Squire, 2017)

Eine myokardiale Dysfunktion ist am häufigsten ischämisch bedingt. So war im EuroHeart Failure Survey II der häufigste Auslöser einer de-novo-AHF das Akute Koronarsyndrom (ACS) (43%) (Nieminen et al., 2006). Daneben kann eine myokardiale Dysfunktion ebenso durch nicht-ischämische Ursachen ausgelöst werden wie bspw. inflammatorische oder toxische Prozesse (Ponikowski et al., 2016).

Auch unkontrollierte Arrhythmien können die Herzfunktion maßgeblich einschränken. Gemeinsam mit akuten Klappendysfunktionen zählen sie neben dem ACS zu den häufigsten Auslösern einer de-novo-AHF (Nieminen et al., 2006).

Weitere Ursachen sind auch extrakardiale Pathologien wie bspw. eine Lungenembolie oder eine Perikardtamponade (Ponikowski et al., 2016).

2.1.3.2 Akute Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz

ADHF-Patienten präsentieren sich oftmals mit einem schleichenden Beginn von Zeichen und Symptomen einer Stauung und Flüssigkeitsretention. Bei diesen Patienten wird der hämodynamische Status trotz abnehmender linksventrikulärer Funktion durch neurohumorale Kompensationsmechanismen weitgehend aufrecht erhalten. (Kurmani & Squire, 2017)

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz haben oft kardiale Komorbiditäten wie Koronare Herzerkrankung (KHK), Arrhythmien, Klappendysfunktionen oder eine dilatative Kardiomyopathie, sowie extrakardiale Komorbiditäten wie bspw. eine renale Dysfunktion oder Diabetes mellitus. Unkontrollierte Komorbiditäten oder auch externe Einflüsse wie Infektionen können zu einer Dysregulation der Kompensationsmechanismen führen und eine akute Dekompensation auslösen (Llorens et al., 2018).

Im EuroHeart Failure Survey II ergaben sich als Auslöser einer ADHF jeweils zu etwa einem Drittel Arrhythmien, Klappendysfunktionen sowie Non-Compliance in der medikamentösen Therapie. Auch das ACS (23%) und Infektionen (19%) werden als mögliche Ursachen genannt. (Nieminen et al., 2006)

In einer Analyse des OPTIMIZE-HF Registers konnten neben akuten Ischämien (15%) und Arrhythmien (14%) auch unkontrollierte Hypertension (11%) und respiratorische Prozesse wie Pneumonien (15%) als häufige Komorbiditäten identifiziert werden, die zu einer Hospitalisierung von Patienten mit vorbestehender Herzinsuffizienz führen (Fonarow, Abraham, et al., 2008).

In der Praxis ist es oft schwierig, den primären Auslöser einer AHF zu bestimmen. In vielen Fällen wirken mehrere Faktoren zusammen. Eine detaillierte Diagnostik ist jedoch essentiell für die Evaluation und adäquate Therapie der AHF-Patienten. So haben bspw. Patienten mit ACS als Auslöser der AHF ein besonders hohes Risiko und profitieren von einer frühen Revaskularisierungstherapie (Braga et al., 2013; Rossi et al., 2008).

2.1.4 Risikostratifizierung

Der Großteil der Patienten, die sich mit AHF in der Notaufnahme vorstellen, wird stationär aufgenommen. Daten von Storrow et al. (2014) belegen eine Hospitalisierungsrate von circa 80%. Die Problematik besteht darin, dass es in der klinischen Praxis aufgrund mangelnder Parameter zur Evaluation der Patienten schwer zu entscheiden ist, welche Patienten für eine intensivere Behandlung stationär aufgenommen werden müssen und welche in die ambulante Betreuung entlassen werden können. So wird ohne adäquate Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils die Mehrheit der Patienten stationär aufgenommen. (Pascual-Figal et al., 2013)

Patienten mit AHF, insb. inadäquat Behandelte oder vorzeitig aus der stationären Behandlung Entlassene, haben ein hohes Risiko einer Rehospitalisierung. Eine Rehospitalisierung markiert einen entscheidenden Schritt in der Progression der zugrundeliegenden kardialen Dysfunktion und geht einher mit einer Zustands- und Prognoseverschlechterung der Patienten. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit von Parametern für eine adäquate Risikostratifizierung und -prädiktion der Patienten mit AHF. Dabei spielt auch die gesundheitsökonomische Bedeutung der AHF eine Rolle. Wie bereits erwähnt, verursachen die Hospitalisierungen von Patienten mit AHF erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem (Virani et al., 2020). Durch die hohe Rehospitalisierungsrate kommt es zu einer Zunahme der wirtschaftlichen Belastung und allmählich zur Überlastung des Gesundheitssystems.

Ziel einer Risikostratifizierung ist die Differenzierung zwischen Hochrisiko-Patienten, die stationär aufgenommen werden müssen und Niedrigrisiko-Patienten, die entweder nur eine kurze Behandlung benötigen oder entlassen und ambulant weiterbetreut werden können. Bei Aufnahme ist eine Risikostratifizierung somit wegweisend für den adäquaten Einsatz der Behandlungsmöglichkeiten wie einer aggressiven Pharmakotherapie, interventionellen Eingriffen oder einer Device-assistierten Therapie und der Überwachungsmöglichkeiten wie dem Monitoring auf einer Intensivstation. Bei Entlassung kann mittels einer Risikostratifizierung erkannt werden, welche der Patienten eine intensivere Nachbetreuung benötigen wie im Rahmen eines Disease-Management-Programms. Außerdem hilft eine Risikostratifizierung von Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz bei der Entscheidung, wer für erweiterte Therapiemöglichkeiten geeignet ist oder wer palliativen Betreuungsmöglichkeiten zugeführt werden sollte (Ahmad et al., 2012). (Chow et al., 2017)

Eine effiziente Risikostratifizierung und -prädiktion bildet somit die Grundlage einer optimierten Patientenversorgung. Daneben ermöglicht sie ein ressourcenorientiertes Handeln und letztendlich eine Entlastung des Gesundheitssystems.

Die Routinediagnostik in der Notaufnahme umfasst Anamnese, körperliche Untersuchung, Erhebung der Vitalparameter, Elektrokardiogramm (EKG), Röntgenthorax-Aufnahme sowie eine Echokardiographie und Labordiagnostik. Die klinische Untersuchung ist ein grundlegender Bestandteil der initialen Beurteilung, Risikostratifizierung und Outcome-Prognose von Patienten mit AHF (Ponikowski et al., 2016; Sinnenberg & Givertz, 2020). Nohria et al. (2003) haben eine klinische Methode entwickelt, um Patienten mit AHF bei Aufnahme zu klassifizieren, welche auch in die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie aufgenommen wurde (Ponikowski et al., 2016). Anhand der initialen klinischen Untersuchung werden die Patienten entsprechend den vorherrschenden Zeichen und Symptomen von Stauung und peripherer Perfusion verschiedenen Gruppen zugeteilt. Diese Klassifizierung nach Hämodynamik hilft bei Therapieentscheidungen und beinhaltet zudem prognostische Information. Daneben gibt es weitere prognostische Marker wie bspw. Blutdruck (Fonarow et al., 2005; Gheorghiade et al., 2006), natriuretische Peptide (Lassus et al., 2013) oder Marker einer eingeschränkten Nierenfunktion (Filippatos et al., 2007; Fonarow et al., 2005). Hervorzuheben ist hier das prognostische Potential von Troponin, was diverse Studien belegen und worauf im weiteren Verlauf der

Ausarbeitung ausführlich eingegangen wird (Felker et al., 2015; Lee & Ezekowitz, 2014; Peacock et al., 2008).

2.2 Troponin

2.2.1 Physiologische Grundlagen

Troponin ist als Proteinkomplex ein wichtiger Bestandteil des kontraktiven Apparates in Herz- und Skelettmuskelzellen. Es bildet mit F-Aktin und Tropomyosin das Aktinfilament und reguliert die Interaktion zwischen Aktin- und Myosinfilamenten bei Muskelkontraktion. Troponin besteht aus drei Untereinheiten:

- Troponin T
- Troponin C
- Troponin I

Troponin T verbindet den Troponinkomplex über ein Regulatorprotein, dem Tropomyosin, mit F-Aktin. Im Rahmen eines Aktionspotenzials steigt die intrazelluläre Calciumkonzentration an. Nachdem Troponin C Calcium gebunden hat, induziert es eine Konformationsänderung des inhibierenden Troponins I und Tropomyosins und ermöglicht dadurch die Aktin-Myosin-Interaktion. Während Troponin C sowohl im Herz- als auch im Skelettmuskel vorkommt, sind Troponin T und I herzmuskelspezifische Isoformen und eignen sich daher als kardiale Marker. Sie werden als kardiale Troponine bezeichnet. Ein Großteil des Troponins, circa 95%, ist im kardialen Sarkomer an Aktinfilamente gebunden. Etwa 5% befindet sich in freier Form im myozytären Zytoplasma und bildet den Early Releasable Troponin Pool (ERTP) (Bleier et al., 1998).

2.2.2 Freisetzungsmechanismen aus den Kardiomyozyten

Eine Freisetzung von Troponin aus Kardiomyozyten kann durch verschiedene Stressoren über drei Mechanismen induziert werden (Katrukha & Katrukha, 2021):

- Infarkt und Nekrose
- Apoptose
- Mobilisierung des zytosolischen Pools

Solche Stressoren können neben einem akuten Koronargefäßverschluss auch Angebot/Bedarfs-Missstände der Blutversorgung oder erhöhte intrakardiale Füllungsdrücke mit konsekutiv erhöhter kardialer Wandspannung, ein veränderter

Kalziumhaushalt, inflammatorische Zytokine, oxidativer Stress oder ein erhöhter Katecholaminspiegel sein. (Harrison et al., 2019)

Resultat dieser verschiedenen Prozesse ist eine Verschlechterung der kardialen Funktion und damit eine Progression der Herzinsuffizienz (Kociol, Pang, et al., 2010).

2.2.3 Assays zur Troponinmessung

Um das freigesetzte Troponin im Blut zu messen, gibt es verschiedene Troponin-Assays. Diese können entweder die Troponin-Untereinheit T oder I detektieren. Anhand ihrer Sensitivität lassen sie sich weiter unterscheiden in konventionelle, sensitive und hochsensitive Troponin-Assays. Erste konventionelle Assays konnten Troponinkonzentrationen im Mikrogramm-Bereich nachweisen. Die neuen hochsensitiven Assays der fünften Generation sind fähig, Konzentrationen im Nano- und Picogramm-Bereich zu messen. Der Cut-Off für einen abnormen Troponinwert wird anhand der 99. Perzentile der in einer gesunden Referenzpopulation gemessenen Troponinkonzentrationen festgelegt. Während der Cut-Off bei konventionellen Assays bspw. bei 0,1 µg/l liegt, beträgt er bei hochsensitiven Troponin-T-Assays 0,014 µg/l (14 ng/l). Hochsensitive Assays müssen zwei Kriterien erfüllen: Sie müssen bei 50% bis idealerweise 95% der gesunden Individuen eine Troponinkonzentration oberhalb der Nachweisgrenze messen können und der totale Variationskoeffizient an der 99. Perzentile der gesunden Referenzpopulation darf nicht mehr als 10% betragen. (Apple, 2009; Apple et al., 2012)

2.2.4 Einsatz in der Klinik

Die kardialen Troponine haben sich seit ihrer erstmaligen Beschreibung im Jahr 1963 als spezifischer Marker für einen myokardialen Schaden etabliert (Ebashi, 1963). Sie gelten als Biomarker der Wahl, um bei der Diagnostik eines ACS einen Myokardinfarkt zu definieren (Alpert et al., 2000; Thygesen et al., 2018). Bei der AHF werden die kardialen Troponine nicht nur als diagnostischer Marker, sondern vor allem auch als prognostischer Marker eingesetzt. Aktuelle Leitlinien der American College of Cardiology ACC/American Heart Association AHA (Hollenberg et al., 2019) und der European Society of Cardiology ESC (McDonagh et al., 2021) empfehlen die Bestimmung der kardialen Troponine bei Patienten mit AHF im Rahmen der Routinediagnostik in der Notaufnahme. Ziel ist zum einen die Detektion einer

koronaren Perfusionsstörung als Auslöser der AHF. Zum anderen ist die Bestimmung des Troponinspiegels eine essenzielle Komponente in der Triagierung und Evaluation der AHF hinsichtlich Schweregrad und Prognose (Pang et al., 2019; Pang et al., 2016).

Bei der Interpretation erhöhter Troponinkonzentrationen ist zu bedenken, dass die kardialen Troponine nicht nur wie bereits erwähnt beim ACS und der AHF, sondern auch im Rahmen anderer kardialer und nicht-kardialer Erkrankungen messbar sein können. Hier sind bspw. Myokarditis, Takotsubo-Kardiomyopathie, Lungenembolie, Apoplex oder Sepsis zu erwähnen (Garg et al., 2017). Kardiale Troponine sind demnach nicht krankheitsspezifisch. Als klinische Parameter unterliegen sie verschiedenen Einflussgrößen und sind stets im Kontext anderer Befunde zu interpretieren. Dazu gehören Patientencharakteristika wie Alter, kardiovaskuläres Risikoprofil und Komorbiditäten sowie die klinische Präsentation des Patienten, EKG-Befunde, Laborwerte und Ergebnisse aus der Bildgebung.

Hierbei ist insbesondere die Nierenfunktion als Einflussgröße des Troponins hervorzuheben. Studien belegen, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion mit erhöhten hs-TnT-Spiegeln assoziiert ist (Li et al., 1995; Miller-Hodges et al., 2018; Twerenbold et al., 2015). Wie genau die Nierenfunktion den Troponinspiegel beeinflusst, ist noch Gegenstand aktueller Forschung. Als zugrundeliegende Mechanismen werden bspw. eine vermehrte Troponinfreisetzung aus Kardiomyozyten aufgrund von kardialen Stress im Rahmen des kardiorenenalen Syndroms (Palazzuoli et al., 2014) oder eine reduzierte renale Clearance von Troponin T oder seinen Fragmenten (Diris et al., 2004; Hammarsten et al., 2018) diskutiert. Eine Nierenfunktionsstörung ist eine häufige Komorbidität von Patienten mit AHF und ist deshalb bei der Interpretation erhöhter Troponinspiegel bei diesem Patientenkollektiv zu berücksichtigen. Vor diesem Hintergrund wird in der vorliegenden Arbeit zunächst der Zusammenhang zwischen hs-TnT und der Nierenfunktion untersucht. Nachfolgend wird auf die zentrale Fragestellung eingegangen, wie eine eingeschränkte Nierenfunktion die prognostische Genauigkeit von hs-TnT für die Vorhersage des klinischen Verlaufs von AHF-Patienten beeinflusst.

3 Methoden

An dieser Stelle soll, geltend für alle nachfolgenden Unterkapitel des Methodenteils, auf das zugehörige Paper verwiesen sein (Ledwoch et al., 2022), in welchem die Methodik der Studie bereits veröffentlicht wurde. Auf Basis dessen wird nun die wissenschaftliche Vorgehensweise vertieft erläutert.

3.1 Studienkohorte

Grundlage der vorliegenden Arbeit ist eine retrospektive, monozentrische Register-Studie für Patienten mit AHF. Dafür wurden Patienten, die sich mit einer AHF im Zeitraum zwischen 2012 und 2019 in der Notaufnahme des Klinikums rechts der Isar vorstellten, in die Studie aufgenommen. Im Jahr 2012 wurde die Bestimmung von hs-TnT in die klinische Routinediagnostik des Klinikums integriert, was somit den Beginn der Studie markiert.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie konnte auf eine Einverständniserklärung der Patienten verzichtet werden. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Klinikums genehmigt und gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Einschlusskriterien waren die Diagnose einer AHF sowie ein Alter über 18 Jahren. Die Diagnose einer AHF wurde gemäß aktueller Leitlinien gestellt und umfasst sowohl Patienten mit de-novo AHF als auch ADHF (Ponikowski et al., 2016).

Ausschlusskriterien für die durchgeführte Analyse waren fehlende Laborwerte von hs-TnT oder Kreatinin sowie eine aktuelle Dialysepflicht, da diese die Kreatinin- und vor allem hs-TnT-Werte stark beeinflusst und die Interpretierbarkeit so deutlich erschwert. Patienten mit Myokardinfarkt Typ 1 wurden ausgeschlossen, da der hs-TnT-Spiegel in diesem Patientenkollektiv nicht durch die AHF, sondern maßgeblich durch den Myokardinfarkt determiniert ist. Auch Patienten mit respiratorischer Insuffizienz und kardiogenem Schock wurden von der Studie ausgeschlossen, da diese Patienten bereits zu einer Hochrisikokategorie zählen und eine weitere Risikostratifizierung mittels hs-TnT keinen Zusatznutzen ergibt. Eine respiratorische Insuffizienz wurde definiert bei maschineller Beatmungspflichtigkeit. Ein kardiogener Schock wurde definiert bei einem systolischen Blutdruck $< 90\text{mmHg}$ oder der Notwendigkeit einer Katecholamintherapie zur Aufrechterhaltung eines systolischen Drucks $\geq 90\text{mmHg}$ zusammen mit klinischen Zeichen einer eingeschränkten Endorganperfusion. Ein

Myokardinfarkt Typ 1 wurde entsprechend aktueller Leitlinien diagnostiziert (Thygesen et al., 2018). Er ist definiert als Anstieg und/oder Abfall des hs-TnT mit mindestens einem Messwert über der 99. Perzentile URL zusammen mit einem oder mehreren der folgenden Punkte: (I) Symptome, die auf ein ACS hindeuten (wie Brustschmerzen oder Dyspnoe); (II) neu aufgetretene ischämische EKG-Veränderungen (ST-Senkung, T-Wellen-Inversion, neue pathologische Q-Wellen); (III) neue Wandbewegungsanomalien, die mit einer ischämischen Ätiologie vereinbar sind und (IV) Identifizierung eines Koronarthrombus durch eine invasive Angiographie. Patienten mit einem Anstieg und/oder Abfall des hs-TnT mit mindestens einem Wert über der 99. Perzentile URL und klinischen Symptomen (Brustschmerzen oder Dyspnoe), aber ohne andere Kriterien eines Myokardinfarktes (neue ischämische EKG-Veränderungen, neue Wandbewegungsstörungen, die mit einer ischämischen Ätiologie vereinbar sind oder Identifizierung eines koronaren Thrombus durch eine invasive Angiographie) wurden nicht als Patienten mit Myokardinfarkt Typ 1 klassifiziert (Thygesen et al., 2018).

Zwei unabhängige Ärzte (J.L. und A.S.) überprüften die erhobenen klinischen Informationen wie bspw. die Diagnose der AHF oder eines Myokardinfarktes.

3.2 Datenerhebung

Grundlage für die Erhebung der Patientendaten und klinischen Befunde waren die Patientenakten. Die Daten wurden sowohl aus papierbasierten Akten als auch aus elektronischen Programmen gewonnen. Für jeden Patienten wurden alle verfügbaren Informationen gesammelt. Diese umfassten Anamnese, klinische Präsentation bei Aufnahme ins Krankenhaus inklusive New York Heart Association (NYHA) Stadium, EKG-Ergebnisse, echokardiographische Untersuchungsbefunde sowie Labormessungen. Das klinische Outcome der Patienten wurde bis 30 Tage nach Krankenhausaufnahme beurteilt. Anschließend erfolgte die Eingabe der erhobenen Daten in das Register.

3.3 Labormessungen

Die hs-TnT-Konzentration wurde mittels des Elecsys hs-TnT Assay (Roche Diagnostics, Basel, Schweiz) bestimmt, dessen oberer Referenzwert URL (99. Perzentil) 14 ng/l beträgt. Ein gemessener hs-TnT-Wert oberhalb des URL galt als

erhöht. Nur Patienten, bei denen innerhalb von sechs Stunden nach Krankenhausaufnahme zwei hs-TnT-Messungen durchgeführt wurden, sind in die Analyse eingeschlossen worden. Anhand der beiden Werte konnten dynamische Veränderungen des hs-TnT beurteilt und eine AHF von einem Myokardinfarkt unterschieden werden.

Die Nierenfunktion wurde mittels einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) quantifiziert. Mit der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formel erfolgte basierend auf Plasmakreatininspiegel, Alter und Geschlecht die Bestimmung der eGFR (Levey et al., 2009). Entsprechend den KDIGO 2012 CKD Leitlinien wurden die Patienten je nach Nierenfunktion verschiedenen Gruppen zugeteilt, welche in Tabelle 1 dargestellt sind (Inker et al., 2014).

Tabelle 1: Einteilung der Nierenfunktion

Stadium	Beschreibung	eGFR-Bereich (ml/min/1,73m ²)
1	Normal oder hoch	≥ 90
2	Leicht verringert	60-89
3a	Leicht bis moderat verringert	45-59
3b	Moderat bis stark verringert	30-44
4	Stark verringert	15-29
5	Nierenversagen	< 15

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Inker et al. (2014)

In der vorliegenden Analyse wurde Stadium 4 und 5 zusammengefasst, sodass alle Patienten mit eGFR < 30 ml/min in eine Gruppe eingeteilt wurden.

3.4 Studienendpunkt

Primärer Endpunkt der vorliegenden Analyse war die Beurteilung der Prognosegenauigkeit des maximal gemessenen hs-TnT-Wertes innerhalb von sechs Stunden nach Krankenhausaufnahme in Bezug auf die 30-Tages-Mortalität von Patienten mit AHF in Abhängigkeit der Nierenfunktion.

3.5 Statistische Analyse

Die gesammelten Patientendaten wurden systematisch in eine Excel-Tabelle eingetragen, welche die Grundlage für die statistische Auswertung bildete. Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm SPSS, Version 26 durchgeführt (IBM, Chicago, USA). Alle statistischen Tests wurden als zweiseitige Hypothesentests durchgeführt. Eine statistische Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ angenommen.

Zunächst wurde eine deskriptive Analyse der erhobenen Patientendaten ausgeführt. Die Daten wurden in kontinuierliche und kategoriale Variablen eingeteilt. Kontinuierliche Variablen waren bspw. Alter, eGFR oder Blutdruck. Um die Normalverteilung dieser kontinuierlichen Variablen zu testen, wurde der durch die Lilliefors-Korrektur modifizierte Kolmogorov-Smirnov-Test angewandt. Die Werte wurden als Median mit Interquartilsabstand (IGR) oder als Mittelwerte mit Standardabweichung (SD) dokumentiert. Kategoriale Variablen wie Arterielle Hypertonie, Dyslipidämie oder Diabetes mellitus wurden durch Nummern ausgedrückt (0: nicht vorhanden, 1: vorhanden) und deren Verteilung in Prozentsätzen angegeben. In einer univariaten Analyse wurden die Baseline-Charakteristika der verschiedenen Patientengruppen miteinander verglichen. Um kontinuierliche Daten zwischen den Gruppen zu vergleichen, wurde der Kruskal-Wallis-Test oder der ANOVA-Test durchgeführt. Gruppenvergleiche kategorialer Daten wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder Exaktem Test nach Fisher durchgeführt.

Anschließend wurden die Daten nach Assoziationen untereinander untersucht. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und erhöhten hs-TnT-Werten aufzudecken, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Durch Korrelation kann die Stärke eines potentiellen Zusammenhangs zwischen zwei Variablen beschrieben werden. Der Zusammenhang zwischen eGFR und hs-TnT wurde mittels des Korrelationskoeffizienten nach Pearson untersucht, welcher für lineare Zusammenhänge gilt. Der Korrelationskoeffizient r kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen, wobei ein r -Wert zwischen 0 und 1 einen gleichsinnigen Zusammenhang, Werte zwischen -1 und 0 einen gegensinnigen Zusammenhang beschreiben. Regression ist eine weiterführende Analyse, anhand derer beschrieben wird, wie genau sich eine Zielgröße durch eine Einflussgröße verändert. Eine Unterform ist die

lineare Regression, bei der lineare Zusammenhänge modelliert und untersucht werden. Ziel ist, eine abhängige Variable, die Zielgröße, durch eine oder mehrere unabhängige Variablen, die Einflussgrößen, vorherzusagen. Aus dem Streudiagramm der Daten ergibt sich die Regressionsgerade, anhand derer Steigung der Zusammenhang zwischen den Einflussgrößen und der Zielgröße bestimmt wird. In der vorliegenden Analyse sollten mithilfe eines linearen Regressionsmodells weitere Variablen identifiziert werden, die unabhängig mit hs-TnT assoziiert sind. In das Modell wurden nur Variablen aufgenommen, die zuvor in der univariaten Analyse eine statistische Signifikanz gezeigt hatten.

Abschließend wurde die sog. receiver operating characteristics (ROC) Analyse, durchgeführt. Mit einer ROC-Analyse kann die Aussagekraft von bestimmten Parametern, wie bspw. Laborwerten, als Diagnose- oder Prognosekriterium beurteilt, verglichen und optimiert werden. Grundlage dafür sind die statistischen Gütekriterien Sensitivität und Spezifität.

Es wurden mehrere ROC-Analysen durchgeführt, um die Aussagekraft des maximal gemessenen hs-TnT-Wertes innerhalb von sechs Stunden nach Krankenhausaufnahme für die Vorhersage der 30-Tages-Mortalität von Patienten mit AHF in Abhängigkeit von der Nierenfunktion zu beurteilen. Dabei wurden für verschiedene Cut-Off-Werte von hs-TnT Wertepaare aus Sensitivität und Spezifität dargestellt. In einem Koordinatensystem wird die Sensitivität auf der y-Achse gegen 1 - Spezifität auf der x-Achse aufgetragen. Daraus ergibt sich die ROC-Kurve. Die Güte des Tests kann anhand der Fläche unter der ROC-Kurve, der sog. area under the curve (AUC), bestimmt werden. Die AUC kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen. Ein Wert von 0,5 würde einer ROC-Kurve entsprechen, die exakt auf der Diagonalen liegt und damit die gleiche Trefferquote wie eine Zufallsentscheidung hat. Je höher die AUC, desto besser die Klassifizierungsfähigkeit des Tests, das heißt, desto besser die prognostische Güte des hs-TnT für die Vorhersage der 30-Tages-Mortalität.

Für die unterschiedlichen Kategorien der Nierenfunktion nach den KDIGO 2012 CKD Guidelines wurden mehrere ROC-Analysen durchgeführt. Entsprechend der prognostischen Güte des hs-TnT für die Vorhersage der 30-Tages-Mortalität ergaben sich je nach Kategorie unterschiedliche AUCs. Um diese AUCs zu vergleichen, wurde anschließend der z-Test angewandt.

Die Prädiktionsanalyse umfasste außerdem die Berechnung eines optimalen Cut-Off-Wertes für hs-TnT für die Vorhersage der 30-Tages-Mortalität von Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion. Der Punkt des Graphs, der den geringsten Abstand zur linken oberen Ecke (0;1) des Koordinatensystems aufweist, ist der Cut-Off-Wert mit der optimalen Kombination aus Sensitivität und Spezifität. Rechnerisch wurde dieser Wert mittels des Youden-Index bestimmt, welcher definiert ist durch Sensitivität + Spezifität – 1 und dessen Werte zwischen 0 und 1 liegen. Je höher der Wert des Youden-Index, desto besser die Trennschärfe des Cut-Offs. Der optimale Cut-Off-Wert ist somit der Wert mit dem höchsten Youden-Index.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation und Baseline Charakteristika

Der Studienverlauf ist in Abbildung 2 dargestellt. Initial wurden 1254 Patienten mit AHF in die Studie aufgenommen. Allerdings konnten 283 dieser Patienten aufgrund der Ausschlusskriterien nicht in die Analyse einbezogen werden. Grund für einen Studienausschluss waren bei 59 Patienten fehlende hs-TnT-Messungen und in sieben Fällen fehlende Kreatinin-Messungen. Weitere Ausschlusskriterien waren neben einer aktuellen Dialysepflicht auch eine respiratorische Insuffizienz, kardiogener Schock und Myokardinfarkt. Von den 283 Patienten waren 45 Patienten aktuell dialysepflichtig, 50 Patienten zeigten eine respiratorische und/oder hämodynamische Insuffizienz in Form eines kardiogenen Schocks und bei 122 Patienten wurde ein Myokardinfarkt diagnostiziert. Die finale Studienkohorte umfasste somit 971 Patienten. Diese wurden entsprechend ihrer Nierenfunktion in fünf Gruppen eingeteilt. (Ledwoch et al., 2022)

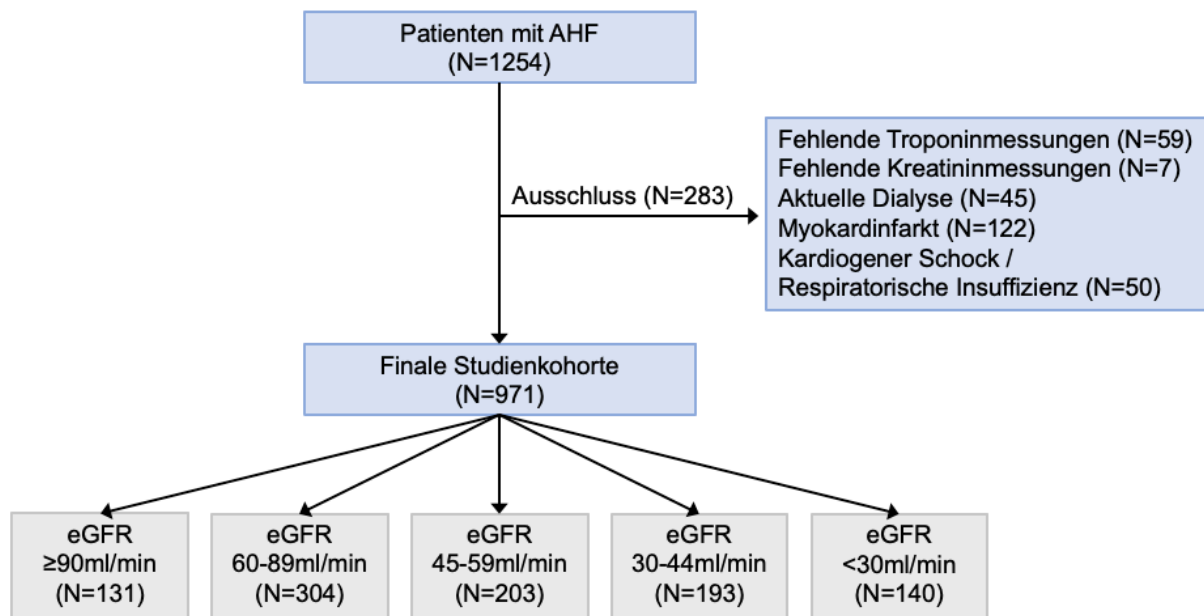


Abbildung 2: Studienverlauf

AHF: akute Herzinsuffizienz, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Ledwoch et al. (2022)

Die Verteilung der Patienten und ihrer Nierenfunktionsklassen sind in Abbildung 3 illustriert. Insgesamt zeigten 55% der Patienten eine eGFR < 60 ml/min, welche in der klinischen Praxis üblicherweise als Grenzwert einer renalen Dysfunktion definiert wird.

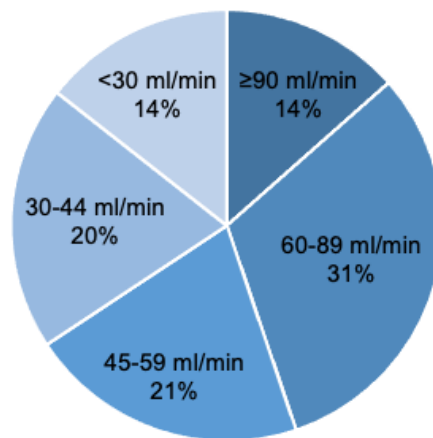


Abbildung 3: Verteilung der Nierenfunktionsklassen anhand der eGFR in der Studienkohorte

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Quelle: eigene Darstellung

Die Baseline Charakteristika der Patienten aus den unterschiedlichen Nierenfunktionsklassen sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Patienten mit verminderter Nierenfunktion waren insgesamt älter. Im Schnitt lag das Alter bei Patienten mit eGFR $< 30 \text{ ml/min}$ bei 81 Jahren im Vergleich zu 68-79 Jahren bei Patienten mit eGFR $\geq 30 \text{ ml/min}$ ($p < 0.001$). Außerdem hatten sie häufiger kardiovaskuläre Komorbiditäten wie Dyslipidämie ($p = 0.01$), Diabetes mellitus ($p < 0.001$) und KHK ($p = 0.004$). Bei Vorstellung in der Notaufnahme zeigten alle Patienten der verschiedenen Gruppen ähnliche Beschwerden. Die meisten (91-95%) präsentierten sich mit Dyspnoe NYHA $\geq \text{III}$. Ein Großteil der Patienten, zwischen 70-82%, wies zudem Zeichen einer pulmonalen Stauung auf. Hinsichtlich der Prävalenz von peripheren Ödemen gab es jedoch einen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen. Patienten mit verminderter Nierenfunktion hatten häufiger periphere Ödeme als Patienten mit erhaltener Nierenfunktion ($p = 0.007$). Im Rahmen der weiteren Routinediagnostik bei Patienten mit AHF wurde neben der Bestimmung der Vitalparameter eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Hierbei gab es zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der echokardiographischen Parameter. Zu diesen zählten linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF), linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD), linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LVESD) sowie die systolische rechtsventrikuläre Funktion, sog. tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) und der Druckgradient zwischen rechtem Ventrikel und rechten Vorhof (RV-RA Gradient). In

jeder Gruppe hatte ein hoher Anteil der Patienten eine LV-EF $\geq 50\%$, was entsprechend aktueller Leitlinien als erhaltene LV-EF gilt (Ponikowski et al., 2016). Der Anteil dieser Patienten lag in den verschiedenen Gruppen zwischen 41% und 46%. (Ledwoch et al., 2022)

Tabelle 2: Baseline Charakteristika

	eGFR					p-Wert
	≥ 90 (N=131)	60-89 (N=304)	45-59 (N=203)	30-44 (N=193)	<30 (N=140)	
Patientencharakteristika und Komorbiditäten						
Alter (Jahre)	68 (60-79)	74 (54-81)	77 (64-81)	79 (77-87)	81 (71-83)	<0.001
Weiblich	34% (45)	45% (137)	41% (83)	52% (100)	49% (68)	0.02
Arterielle Hypertonie	81% (106)	82% (250)	93% (188)	87% (167)	86% (121)	0.009
Dyslipidämie	45% (59)	38% (114)	51% (103)	45% (86)	53% (74)	0.01
Nikotinabusus	48% (63)	38% (115)	31% (62)	30% (58)	31% (44)	0.004
Diabetes mellitus	29% (38)	26% (78)	33% (67)	43% (82)	49% (68)	<0.001
Koronare Herzerkrankung	53% (70)	42% (128)	57% (115)	51% (99)	58% (81)	0.004
Vorhofflimmern	60% (79)	68% (206)	66% (133)	66% (128)	67% (94)	0.66
Klinische Zeichen und Symptome						
Lungenstauung	70% (92)	79% (239)	82% (166)	75% (145)	79% (110)	0.14
Periphere Ödeme	74% (97)	67% (203)	77% (157)	77% (148)	81% (114)	0.007
NYHA \geq III	95% (124)	93% (283)	95% (193)	91% (176)	91% (127)	0.41
Vitalparameter						
Sauerstoffsättigung (%)	96 (88-97)	95 (93-96)	95 (89-97)	93 (88-97)	89 (88-96)	0.27
Systolischer Blutdruck (mmHg)	140 (126-151)	145 (126-165)	140 (111-166)	131 (123-143)	148 (132-158)	0.12

Diastolischer Blutdruck (mmHg)	96 (70-100)	90 (80-100)	75 (68-90)	80 (71-87)	87 (77-107)	<0.001
Herzfrequenz (Schläge/min)	87 (77-107)	95 (71-107)	93 (67-106)	80 (73-98)	75 (62-84)	<0.001
Echokardiographische Befunde						
LV-EF (%)	50 (40-60)	43 (30-50)	40 (30-50)	40 (32-50)	45 (38-55)	0.94
LV-EF ≥ 50%	43% (47)	44% (113)	43% (74)	41% (66)	46% (54)	0.94
LV-EF 40-49%	23% (25)	23% (58)	31% (37)	24% (39)	23% (27)	0.98
LV-EF < 40%	34% (38)	34% (87)	36% (63)	35% (56)	31% (36)	0.91
LVEDD (mm)	50 (46-58)	51 (45-60)	54 (48-63)	47 (42-57)	46 (43-55)	0.06
LVESD (mm)	38 (32-42)	39 (36-47)	43 (35-56)	38 (31-46)	35 (31-42)	0.09
TAPSE (mm)	18 (15-22)	17 (15-22)	15 (14-17)	15 (12-18)	18 (14-20)	0.74
RV-RA Gradient (mmHg)	40 (32-40)	40 (31-47)	40 (33-40)	40 (34-48)	50 (40-58)	0.59
Labormessungen						
Kreatinin (mg/dl)	0.8 (0.7-0.9)	1.0 (0.8-1.2)	1.4 (1.2-1.4)	1.6 (1.5-1.7)	1.9 (1.8-2.6)	<0.001
eGFR (ml/min)	116 (97-153)	70 (66-76)	50 (48-54)	37 (33-39)	26 (23-28)	<0.001
Maximaler hs-TnT-Wert (ng/l) innerhalb von 6h nach Aufnahme	21 (15-35)	32 (18-48)	30 (28-39)	37 (30-49)	56 (40-81)	<0.001
Maximaler hs-TnT-Wert > 99. Perzentile URL (14 ng/l)	78% (102)	80% (242)	89% (180)	95% (184)	99% (138)	<0.001

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVESD: linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; RV-RA: rechtsventrikulär-rechtsatrial, Hs-TnT: hochsensitives Troponin T, URL: upper reference limit

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Ledwoch et al. (2022)

4.2 Assoziation der Nierenfunktion mit hs-TnT-Werten

Die für die Analyse notwendigen Laborparameter sind in Tabelle 2 aufgelistet. Dazu zählen Kreatinin und eGFR als Parameter der Nierenfunktion sowie der maximal gemessene Wert des hs-TnT innerhalb von sechs Stunden nach Krankenhausaufnahme.

Der Kreatininwert zeigte deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Patienten mit niedrigerer eGFR hatten signifikant höhere Kreatininwerte. So lag das Kreatinin bspw. bei Patienten mit eGFR < 30 ml/min bei 1.9 mg/dl im Vergleich zu 0.8 mg/dl bei Patienten mit eGFR > 90 ml/min. (Ledwoch et al., 2022)

Neben den Nierenfunktionsparametern wurde auch der Wert des kardialen Troponins analysiert. Zunächst wurde die Höhe des maximal gemessenen hs-TnT-Wertes innerhalb von sechs Stunden nach Krankenhausaufnahme bestimmt. Anschließend wurde der Anteil von Patienten mit einem maximalen hs-TnT-Wert über der 99. Perzentile URL (14 ng/l) ermittelt. Bei Patienten mit verminderter eGFR konnten signifikant höhere hs-TnT-Werte detektiert werden als bei Patienten mit erhaltener eGFR. Der Vergleich der maximalen hs-TnT-Werte mit der 99. Perzentile URL aus der Myokardinfarkt Diagnostik ergab in allen Gruppen eine hohe Prävalenz von Patienten mit hs-TnT-Werten > 14 ng/l. Der Anteil dieser Patienten stieg mit zunehmendem Grad der Nierenfunktionseinschränkung. So wurde bei 78% der Patienten mit eGFR ≥ 90 ml/min ein erhöhtes hs-TnT über der 99. Perzentile URL detektiert. Bei Patienten mit eGFR < 30 ml/min waren es 99%. (Ledwoch et al., 2022)

Der Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Troponinwerten wurde in einer Korrelationsanalyse untersucht. Das Ergebnis ist in Abbildung 4 zu sehen. Es zeigte sich eine moderat negative Korrelation zwischen den Parametern eGFR und hs-TnT. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson lag bei $r = -0.16$ ($p < 0.001$). Das bedeutet, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion mit verminderter eGFR mit erhöhten hs-TnT-Spiegeln assoziiert ist. (Ledwoch et al., 2022)

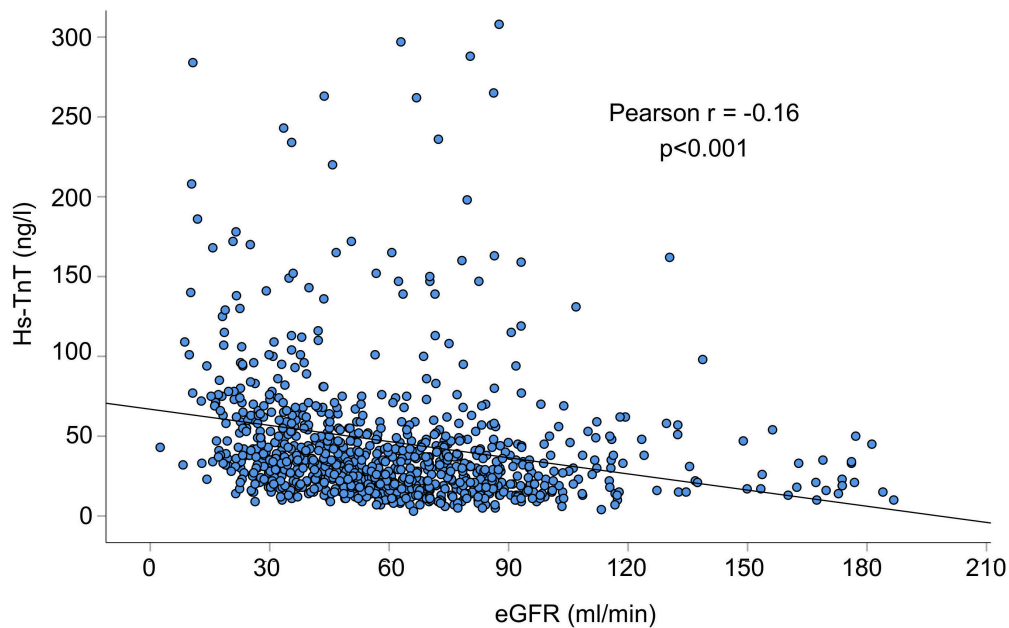


Abbildung 4: Korrelation von hs-TnT mit eGFR

Hs-TnT: hochsensitives Troponin T, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Quelle: Ledwoch et al. (2022)

In der anschließenden linearen Regressionsanalyse wurden weitere Variablen auf eine unabhängige Assoziation mit hs-TnT untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt. Getestet wurden die Parameter eGFR, Alter, Arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, KHK, periphere Ödeme, diastolischer Blutdruck sowie Herzfrequenz. Diese hatten sich zuvor in der univariaten Analyse statistisch signifikant zwischen einzelnen Gruppen unterschieden. Im linearen Regressionsmodell zeigte die eGFR als einzige Variable eine unabhängige Assoziation mit hs-TnT ($p < 0.001$). Dabei ergab sich ein standardisierter Regressionskoeffizient β von - 0.17. (Ledwoch et al., 2022)

Tabelle 3: Unabhängige Assoziation mit dem maximalen hs-TnT-Wert

	Standardisierter Regressionskoeffizient β	p-Wert
eGFR	- 0.17	< 0.001
Alter	0.06	0.17
Arterielle Hypertension	- 0.06	0.19
Dyslipidämie	- 0.06	0.15
Nikotinabusus	- 0.03	0.56
Diabetes mellitus	0.01	0.87

Koronare Herzerkrankung	0.07	0.10
Periphere Ödeme	- 0.04	0.33
Diastolischer Blutdruck	- 0.02	0.60
Herzfrequenz	- 0.06	0.15

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Ledwoch et al. (2022)

4.3 Prognostische Performance von hs-TnT-Cut-Offs bezüglich der 30-Tages-Mortalität in Abhängigkeit der Nierenfunktion

In der vorliegenden Studie betrug die 30-Tages-Mortalität 9,6% (n = 93). Dabei zeigte sich keine signifikante Assoziation mit der eGFR [Odds Ratio (OR) 1.002 (95%-Konfidenzintervall (KI) 0.996–1.007); p = 0.51]. Auch zwischen Patienten mit Niereninsuffizienz (eGFR \geq 60 ml/min) und ohne Niereninsuffizienz (eGFR < 60 ml/min) gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der 30-Tages-Mortalität (9,9% vs. 9,2%; p = 0,72). (Ledwoch et al., 2022)

Um die prognostische Güte des maximalen hs-TnT-Wertes innerhalb von sechs Stunden hinsichtlich der 30-Tages-Mortalität in Abhängigkeit der Nierenfunktion zu untersuchen, wurden mehrere ROC-Analysen durchgeführt.

Das Streudiagramm in Abbildung 5 zeigt die prognostische Güte des hs-TnT in Form der AUC für verschiedene eGFR-Werte. Der Verlauf der AUC-Werte lässt sich in drei Phasen unterteilen. Bis zu einer eGFR von 60 ml/min liegt die AUC des hs-TnT relativ stabil zwischen Werten von 0,72 und 0,70. Erst ab einer mild bis moderat eingeschränkten Nierenfunktion mit einer eGFR < 60 ml/min zeigt sich eine deutliche Verringerung der AUC. Bis zu einer eGFR von 45 ml/min nimmt sie stetig ab. Unterhalb einer eGFR von 45 ml/min liegt die AUC wieder stabil bei Werten um 0,63. (Ledwoch et al., 2022)

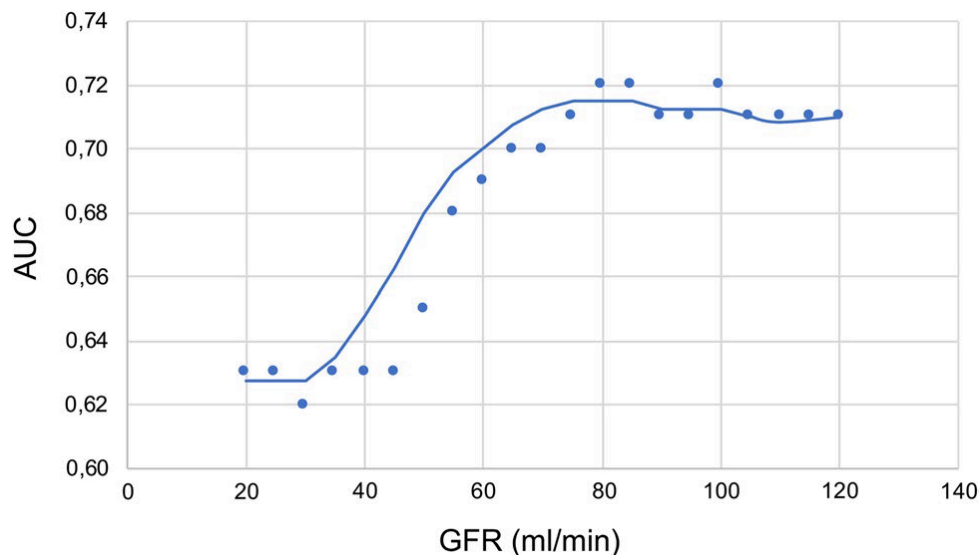


Abbildung 5: AUC von hs-TnT in Bezug auf die Vorhersage der 30-Tages-Mortalität in Abhängigkeit von der Nierenfunktion

AUC: Area under the curve, GFR: glomeruläre Filtrationsrate

Quelle: Ledwoch et al. (2022)

Ähnlich wie Abbildung 5 zeigt Tabelle 4 die AUC der hs-TnT-Werte in Abhängigkeit der einzelnen Nierenfunktionsstadien. In den Stadien 1-3a mit eGFR ≥ 45 ml/min sind die AUC-Werte vergleichbar. Erst ab Gruppe 3b mit eGFR < 45 ml/min zeigt sich eine deutliche Verringerung der AUC. (Ledwoch et al., 2022)

Tabelle 4: AUC von hs-TnT in Bezug auf die Vorhersage der 30-Tages-Mortalität bei verschiedenen Nierenfunktionsklassen

Stadium	eGFR	n	ROC AUC (95% KI)
1	≥ 90 ml/min	131	0.75 (0.64-0.86)
2	60-89 ml/min	304	0.74 (0.62-0.85)
3	a 45-59 ml/min	203	0.77 (0.64-0.91)
	b 30-44 ml/min	193	0.63 (0.50-0.75)
4	< 30 ml/min	140	0.62 (0.49-0.74)
5			

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, ROC: Receiver operating characteristic, AUC: Area under the curve, KI: Konfidenzintervall, Stadium 4: 15-29 ml/min, Stadium 5: < 15 ml/min

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Ledwoch et al. (2022)

Diese Ergebnisse zeigen, dass innerhalb des Stadiums 3 zwischen den Patienten mit Stadium 3a und 3b unterschieden werden sollte. Für die nachfolgende Analyse wurden deshalb Patienten mit $eGFR \geq 45$ ml/min und < 45 ml/min in zwei Gruppen gegenübergestellt. Anschließend wurde erneut eine ROC-Analyse von hs-TnT für die Vorhersage der 30-Tages-Mortalität in den beiden Gruppen durchgeführt. Bei Patienten mit einer $eGFR \geq 45$ ml/min betrug die AUC 0,74. Bei Patienten mit einer $eGFR < 45$ ml/min hingegen lag die AUC nur bei 0,63. Diese niedrigere AUC bedeutet eine geringere prognostische Güte des hs-TnTs bei Patienten mit $eGFR < 45$ ml/min. Die ROC-Kurven sind in Abbildung 6 dargestellt. Die AUC unterschied sich zwischen den beiden Gruppen signifikant (AUC Differenz 0.11 [95% KI 0.01-0.22]; $p = 0.049$). Somit lässt sich festhalten, dass der innerhalb von sechs Stunden nach Krankenhausaufnahme gemessene maximale hs-TnT-Wert bei Patienten mit $eGFR \geq 45$ ml/min eine höhere Vorhersagekraft hinsichtlich der 30-Tages-Mortalität hat als bei Patienten mit $eGFR < 45$ ml/min. Auch eine Korrektur für die Nierenfunktion anhand eines an die $eGFR$ angepassten hs-TnT-Levels (hsTnT x $eGFR$) verbesserte die prognostische Genauigkeit bei Patienten mit $eGFR < 45$ ml/min (AUC 0,62) nicht. Der Vergleich der AUC-Werte des hs-TnT hinsichtlich der 30-Tages-Mortalität aller anderer Nierenfunktionsstadien ergab keine signifikanten Unterschiede. (Ledwoch et al., 2022)

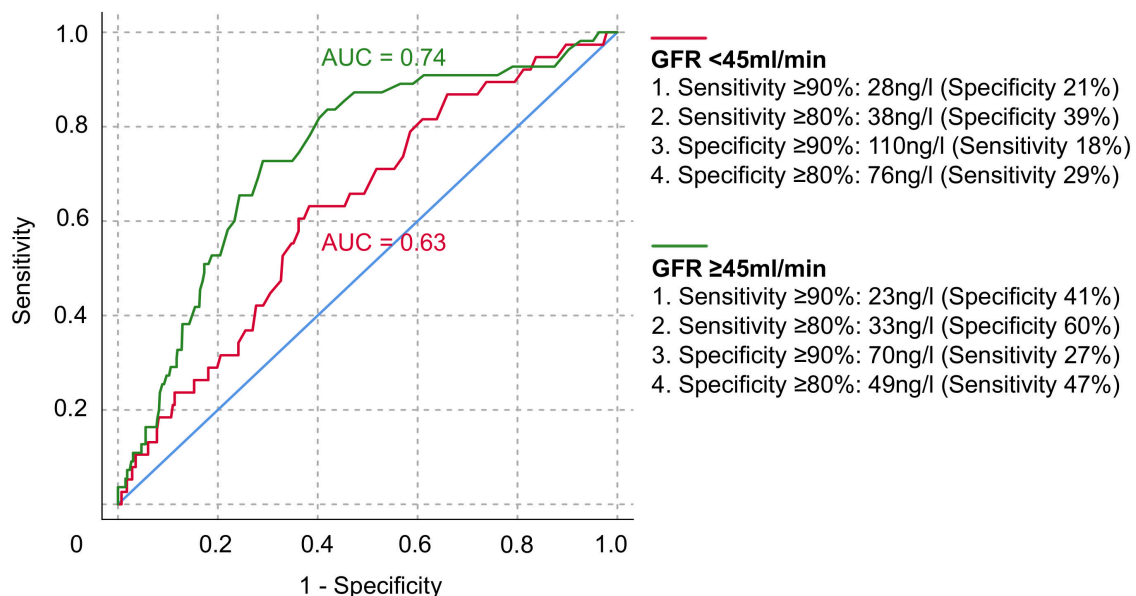


Abbildung 6: Prädiktiver Wert von hs-TnT hinsichtlich der 30-Tages-Mortalität bei Patienten mit $eGFR \geq 45$ ml/min versus < 45 ml/min

AUC: Area under the curve, GFR: glomeruläre Filtrationsrate

Quelle: Ledwoch et al. (2022)

In Abbildung 6 sind zudem hs-TnT-Cut-Offs in Abhängigkeit von verschiedenen Zielwerten für Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der Prognose der 30-Tages-Mortalität dargestellt. In beiden Gruppen wurden jeweils die Cut-Off-Werte für hs-TnT bestimmt, mit denen eine Sensitivität $\geq 90\%$ oder $\geq 80\%$ sowie eine Spezifität $\geq 90\%$ oder $\geq 80\%$ für die Vorhersage der 30-Tages-Mortalität erreicht wird. Die Ergebnisse zeigen, dass in der Gruppe mit eGFR < 45 ml/min vergleichsweise höhere Cut-Off-Werte für hs-TnT nötig waren, um das gleiche Level an Sensitivität oder Spezifität zu erreichen als in der Gruppe mit eGFR ≥ 45 ml/min. Bei Patienten mit eGFR < 45 ml/min betrug bspw. der hs-TnT-Cut-Off, um eine Sensitivität $\geq 90\%$ zu erreichen 28 ng/l. Bei Patienten mit eGFR ≥ 45 ml/min lag der entsprechende hs-TnT-Cut-Off hingegen bei 23 ng/l. Außerdem zeigte sich, dass die zugehörigen Level an Spezifität bzw. Sensitivität in der Gruppe mit eGFR < 45 ml/min geringer waren als in der Gruppe mit eGFR ≥ 45 ml/min. So lag bspw. die zu einer Sensitivität $\geq 90\%$ gehörige Spezifität in der Gruppe mit eGFR < 45 ml/min bei 21% im Vergleich zu 41% bei Patienten mit eGFR ≥ 45 ml/min. (Ledwoch et al., 2022)

Mittels des Youden-Index wurde für beide Patientengruppen ein optimierter Cut-Off-Wert für hs-TnT bestimmt, der die bestmögliche Kombination aus Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage der 30-Tages-Mortalität aufweist. Anschließend wurde dieser mit der 99. Perzentile URL von 14 ng/l verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Mittels Youden-Index optimierte hs-TnT-Cut-Off-Werte in Abhängigkeit der Nierenfunktion

	hs-TnT-Cut-Off	Sensitivität	Spezifität
eGFR ≥ 45 ml/min	Youden Index optimiert: 40 ng/l	73%	71%
	99. Perzentile URL: 14ng/l	93%	13%
eGFR < 45 ml/min	Youden Index optimiert: 55 ng/l	63%	62%
	99. Perzentile URL: 14ng/l	100%	2%

Hs-TnT: hochsensitives Troponin T, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Ledwoch et al. (2022)

Für Patienten mit eGFR ≥ 45 ml/min ergab sich mittels Youden-Index ein optimierter Cut-Off für hs-TnT von 40 ng/l mit einer zugehörigen Sensitivität von 73% und einer

Spezifität von 71%. Im Vergleich dazu war der optimierte hs-TnT-Cut-Off für die Patienten mit eGFR < 45 ml/min höher und lag bei 55 ng/l. Die zugehörige Sensitivität und Spezifität betrug 63% bzw. 62%. Sensitivität und Spezifität der optimierten Cut-Off-Werte waren bei Patienten mit eGFR \geq 45 ml/min vergleichsweise höher als bei Patienten mit eGFR < 45 ml/min, was verdeutlicht, dass die prognostische Genauigkeit von hs-TnT bei Patienten mit eGFR < 45 ml/min deutlich niedriger ist. Der bisher angewandte Grenzwert für hs-TnT aus der Definition eines Myokardinfarkts (99. Perzentile URL von 14 ng/l) zeigte bei Patienten mit eGFR \geq 45 ml/min eine Sensitivität von 93% sowie eine Spezifität von 13%. In der Gruppe mit eGFR < 45 ml/min war die Sensitivität 100% bei einer Spezifität von 2%. Die 99. Perzentile erlangte somit nur inadäquate prognostische Genauigkeit aufgrund der unzureichenden Spezifität. Im Vergleich dazu verzeichneten die mittels Youden-Index bestimmten optimierten hs-TnT-Cut-Off-Werte in beiden Patientengruppen eine bessere prognostische Performance. (Ledwoch et al., 2022)

5 Diskussion

5.1 Assoziation von Troponin mit akuter Herzinsuffizienz

Im Jahr 1997 veröffentlichten La Vecchia et al. (1997) und Missov et al. (1997) erstmals, dass zirkulierendes kardiales Troponin bei Patienten mit Herzinsuffizienz nachgewiesen werden kann. Dies gilt sowohl für die chronische als auch die akute Herzinsuffizienz (Del Carlo et al., 2004; Horwich et al., 2003; Hudson et al., 2004; Latini et al., 2007; Logeart et al., 2001; You et al., 2007).

5.1.1 Prävalenz erhöhter Troponinspiegel bei AHF

Durch die zunehmende Sensitivität der Troponin-Assays sind bei AHF-Patienten immer häufiger erhöhte Troponinspiegel messbar. Bei einer Analyse des ADHERE-Registers aus dem Jahr 2008 wurden mit konventionellen Assays bei ca. 6% von 67.924 Patienten erhöhte Troponinspiegel detektiert (Peacock et al., 2008). Weitere Studien zeigen einen Anteil von Patienten mit erhöhtem konventionellen Troponin T oder I, der zwischen 14% bis 51% liegt (Braga et al., 2013; Ilva et al., 2008; Le Corvoisier et al., 2015; Perna et al., 2005; Rudiger et al., 2005; You et al., 2007). Bei Guisado Espartero et al. (2014) hatten von 406 Patienten 60% erhöhte Troponin-T-Werte. Mit der Etablierung hochsensitiver Assays steigt der Anteil an Patienten, bei denen erhöhte Troponinspiegel gemessen werden. Verschiedene Studien belegen eine hohe Prävalenz eines hs-TnT-Wertes oberhalb der 99. Perzentile (≥ 14 ng/l) bei Patienten mit AHF. Die Werte variieren zwischen 77% bis 90% (Felker et al., 2015; Jacob et al., 2017; Pang et al., 2019). Bei einer Studie von Diez et al. (2016) lag der Anteil sogar bei 93% (Diez et al., 2016).

Unsere Studie bestätigt diese bisherigen Erkenntnisse. Die Prävalenz eines erhöhten hs-TnT-Wertes oberhalb der 99. Perzentile war insgesamt hoch und nahm mit sinkender eGFR zu. So wurde bei Patienten mit $eGFR \geq 90$ ml/min bei 78% und bei Patienten mit $eGFR < 30$ ml/min sogar bei 99% ein erhöhtes hs-TnT oberhalb der 99. Perzentile detektiert. Diese Zahlen bejahen somit die eingangs gestellte Frage, ob bei annähernd allen Patienten mit AHF und begleitender Nierenfunktionsstörung ein erhöhter hs-TnT-Spiegel oberhalb der 99. Perzentile URL messbar ist. (Ledwoch et al., 2022)

5.1.2 Pathophysiologie der Troponinfreisetzung bei AHF

Es werden verschiedene Prozesse diskutiert, die bei einer AHF eine Troponinfreisetzung aus Kardiomyozyten auslösen. Diese lassen sich unterteilen in ischämische und nicht-ischämische Prozesse, wobei auch ein Zusammenspiel beider Prozesse möglich ist (Eggers & Lindahl, 2017; Thygesen et al., 2018). Eine Übersicht zeigt Abbildung 7. Die pathophysiologischen Vorgänge sind abhängig von der zugrundeliegenden Herzfunktion sowie dem aktuellen Auslöser der AHF. (Harrison et al., 2019; Mair et al., 2018)

Die Unterscheidung zwischen ischämischer und nicht-ischämischer Ätiologie der Troponinfreisetzung hilft bei der Risikostratifizierung und dem klinischen Management von Patienten mit AHF.

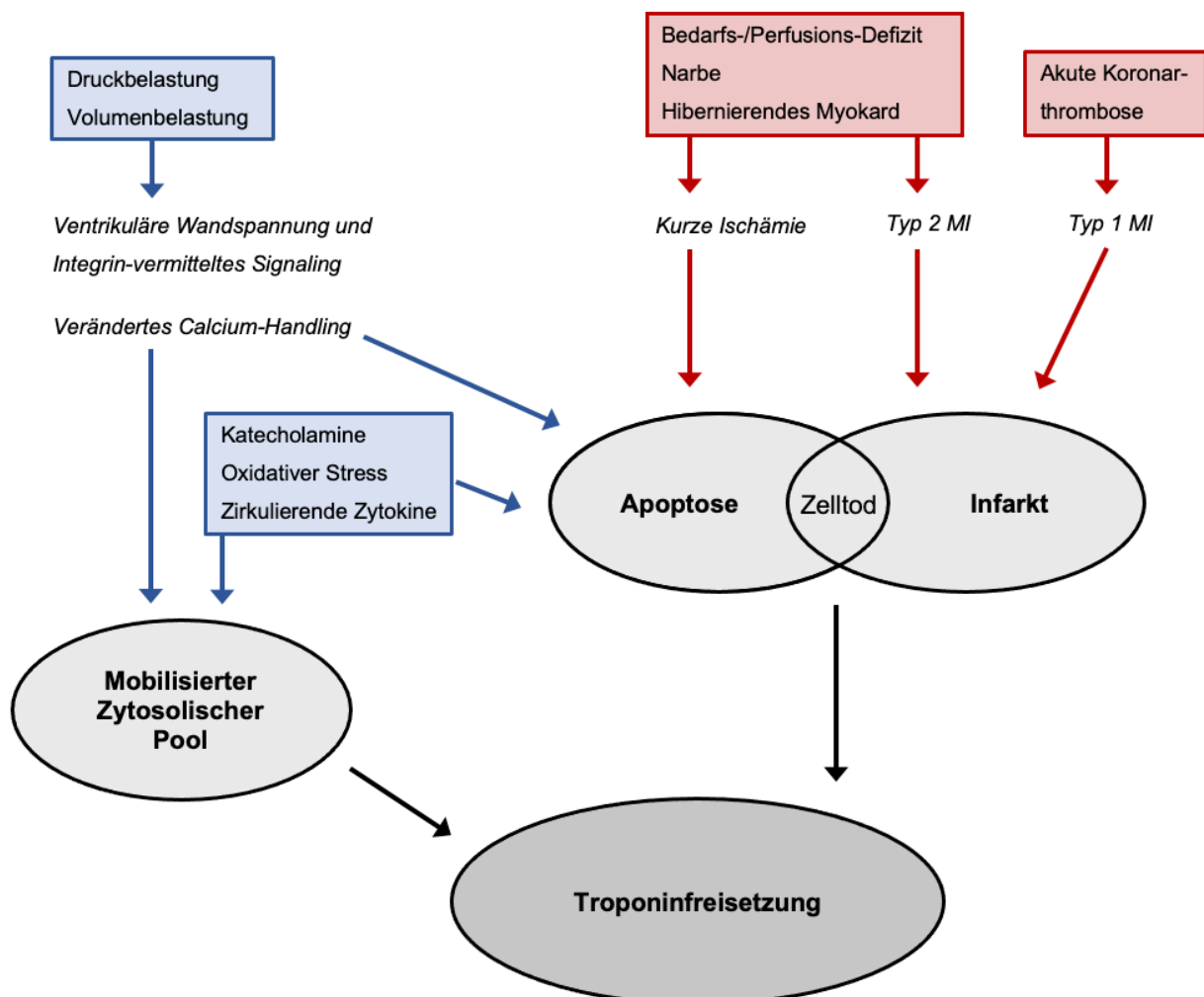


Abbildung 7: Übersicht der zugrundeliegenden Prozesse einer Troponinfreisetzung im Rahmen der AHF

Ischämische Prozesse sind in Rot dargestellt, nicht-ischämische Prozesse in Blau. MI: Myokardinfarkt
Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Harrison et al. (2019)

5.1.2.1 Ischämische Prozesse

Bei Patienten mit AHF und erhöhter Troponinkonzentration sollte differentialdiagnostisch immer ein zugrundeliegendes ACS in Betracht gezogen werden. Pathophysiologisch unterscheidet man dabei Myokardinfarkt Typ 1 und Typ 2. Kommt es durch die Ruptur eines atherosklerotischen Plaques mit nachfolgender Thrombose zu einem Koronargefäßverschluss, entsteht ein Typ 1 Myokardinfarkt. Die Ischämie führt entweder zur Verschlechterung einer vorbestehenden kardialen Dysfunktion oder kann eine AHF de-novo auslösen. Ein Typ 2 Myokardinfarkt entsteht durch eine Diskrepanz zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf. Bei Patienten mit KHK kann es durch akute Stressoren zu einem eingeschränkten Blutfluss in den Koronargefäßen und damit konsekutiv zu einem Missverhältnis zwischen Perfusion und Sauerstoffbedarf des Myokards kommen, was in einem Infarkt des entsprechenden Gebietes resultiert. Ein Myokardinfarkt Typ 2 kann jedoch auch bei Patienten ohne vorbestehende KHK entstehen, bspw. durch koronaren Vasospasmus, koronare mikrovaskuläre Dysfunktion oder eine nicht-atherosklerotische Koronardissektion. Daneben gibt es weitere Ursachen eines Missverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf. Zustände einer reduzierten myokardialen Perfusion können z.B. durch persistierende Bradyarrhythmien, Hypotension oder Anämie ausgelöst werden. Ein erhöhter Sauerstoffbedarf des Myokards entsteht bspw. durch anhaltende Tachyarrhythmie oder Hypertension mit linksventrikulärer Hypertrophie. Ebenso können erhöhte intrakardiale Füllungsdrücke und gesteigerte transmurale Drücke zu einem Typ 2 Myokardinfarkt führen. (Thygesen et al., 2018)

Die AHF ist in diesem Fall somit Komplikation eines akuten Myokardinfarktes, welcher die primäre Ursache der Troponinerhöhung ist. Die Troponinfreisetzung erfolgt durch Nekrose der Kardiomyozyten.

Daneben wird diskutiert, ob eine Ischämie auch ohne Nekrose eine Troponinfreisetzung aus Kardiomyozyten induzieren kann.

Die Ergebnisse einer experimentellen Studie von Weil et al. (2017) an Schweineherzen zeigen, dass eine nur vorübergehend bestehende Ischämie eine Apoptose von Kardiomyozyten mit konsekutiver Freisetzung von Troponin auslösen kann.

Eine Hypothese von Hickman et al. (2010) war, dass ischämische Kardiomyozyten Troponin im Rahmen einer nur vorübergehenden Zellschädigung durch die Bildung von Membrantröpfchen freisetzen können. Dieser Mechanismus einer Proteinfreisetzung ist von Leberzellen bekannt und in einer Studie von Schwartz et al.

(1984) konnte gezeigt werden, dass kultivierte Myokardzellen unter Anoxie zur Bildung von Membrantröpfchen und der Freisetzung zytosolischer Enzyme ohne Nekrose in der Lage sind.

5.1.2.2 Nicht-ischämische Prozesse

Nicht-ischämische Prozesse, die eine Troponinfreisetzung aus Kardiomyozoten auslösen, stehen oft mit den einer AHF zugrundeliegenden pathologischen Veränderungen in Zusammenhang wie einer Volumen- oder Druckbelastung (Logeart et al., 2001). Andere Stressoren sind bspw. als Folge der neurohumoralen Aktivierung vermehrt zirkulierende Zytokine, Katecholamine oder oxidativer Stress. Letztendlich führen diese nicht-ischämische Prozesse entweder durch direkte zelluläre Toxizität und Induktion von Apoptose oder durch eine Mobilisierung des zytosolischen Pools zur Troponinfreisetzung aus Kardiomyozyten. (Eggers & Lindahl, 2017)

Insbesondere eine myokardiale Belastung, in Form einer Volumen- und/oder Druckbelastung, wird als wichtiger Auslöser einer Troponinfreisetzung bei AHF angesehen. Grundlage ist das Ergebnis einer in-vitro-Studie von Cheng et al. (1995), dass die Apoptose von Myozyten des Papillarmuskels durch exzessive Dehnung induziert werden kann.

Feng et al. (2001) berichteten aus ihrer experimentellen Studie an Ratten, dass allein eine erhöhte Vorlast, unabhängig von einer Ischämie, zu einem veränderten Calcium-Handling mit konsekutiver Aktivierung intrazellulärer proteolytischer Enzyme und der Degradierung von Troponin führt. Die Autoren vermuteten, dass dies zu einer dehnungsinduzierten Apoptose und der Freisetzung von Troponin führen könnte.

Die Ergebnisse von Weil et al. (2018) bestätigen in einer experimentellen Studie an Schweinen, dass durch eine erhöhte Vorlast und die mechanische Dehnung des Myokards die Apoptose von Kardiomyozyten mit konsekutiver Freisetzung von Troponin induziert wird.

Hessel et al. (2008) hingegen zeigten in einer Zellkultur, dass vitale Kardiomyozyten durch die Stimulierung von Integrinen intaktes Troponin freisetzen können. Integrine sind transmembranöse Glykoproteinrezeptoren, die die extrazelluläre Matrix mit dem intrazellulären Zytoskelett verbinden und als Mechanotransduktoren fungieren (Ross & Borg, 2001). Die Autoren nahmen als zugrundeliegenden Mechanismus der Troponinfreisetzung in diesem Fall eine Mobilisierung des zytosolischen Pools an.

Dass auch vitale Kardiomyozyten Troponin freisetzen können, wurde bereits 1984 vermutet und wird bis heute kontrovers diskutiert (Piper et al., 1984). Myozyten können mechanisch-induzierte Unterbrechungen, sog. Zellwunden, im Sarkolemm aufweisen, durch die Proteine wie bspw. bestimmte Fibroblasten-Wachstumsfaktoren freigesetzt werden (Clarke et al., 1995; Kaye et al., 1996). Hessel et al. (2008) vermuteten, dass ähnliche Veränderungen der Sarkolemmpermeabilität auch bei der Freisetzung von Troponin aus dem zytosolischen Pool vitaler Kardiomyozyten beteiligt sein könnten. Um solche Proteine mit hohem Molekulargewicht freisetzen zu können, müsste die Zellpermeabilität allerdings deutlich erhöht sein. Dies würde wiederum einhergehen mit einer Erhöhung des intrazellulären Calciumflusses und letztendlich in einer Hyperkontraktion und einem Calcium-vermittelten Zelltod enden. (Park et al., 2017) Wie zytoplasmatische Proteine über einen derartigen Mechanismus entweichen könnten, ohne das Überleben der Kardiomyozyten zu gefährden, bleibt weiterhin zu untersuchen (Hammarsten et al., 2018).

Andere diskutierte Ursachen einer Troponinfreisetzung ohne Zelltod der Kardiomyozyten sind eine Freisetzung von proteolytischen Troponinabbauprodukten, die klein genug sind, um eine intakte zelluläre Membran zu passieren (Feng et al., 2001; Gao et al., 1997) sowie die bereits genannte Bildung membranöser Tröpfchen (Hickman et al., 2010). (White, 2011)

Weitergehende Forschung ist nötig, um ein genaueres Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen einer Troponinfreisetzung bei AHF zu erlangen. Dadurch könnte eine Grundlage für alternative Therapieansätze geschaffen werden mit dem Ziel, die Prognose von AHF-Patienten zu verbessern.

5.1.3 Erhöhte Troponinspiegel als Ausdruck kardialer Umbauprozesse

Aufgrund der Tatsache, dass erhöhte Troponinspiegel mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind, scheint eine Myokardschädigung ein wesentlicher Faktor in der Pathophysiologie und Progression der AHF zu sein (Parissis et al., 2013). Eine Myokardschädigung induziert ähnlich wie auch eine erhöhte Wandspannung kardiale Umbauprozesse wie das Remodeling, was eine fortschreitende Veränderung von Größe, Form und Funktion des Herzens beschreibt. Remodeling ist ein zentraler Schritt in der Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit AHF eine Korrelation zwischen erhöhten Troponinspiegeln und

Prozessen wie ventrikulärem Remodeling oder der Bildung von hibernierendem Myokard besteht (Perna et al., 2004; Zelt et al., 2017).

Auch die Ergebnisse einer Studie von Biolo et al. (2010) lassen auf einen Zusammenhang zwischen AHF, myokardialer Schädigung und nachfolgendem Remodeling schließen. In der Studie wurden Patienten mit akuter und chronischer Herzinsuffizienz sowie eine Kontrollgruppe hinsichtlich der Troponinspiegel und anderer Marker des ventrikulären Remodelings verglichen. Patienten mit AHF hatten im Vergleich zu Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Kontrollprobanden signifikant höhere Spiegel von Troponin und Markern eines gesteigerten Umsatzes der extrazellulären Matrix. Sobald Patienten mit AHF wieder einen stabilen Status erreicht hatten, verringerten sich die erhöhten Marker auf das Niveau von kompensierten chronischen Herzinsuffizienzpatienten. Bei diesen zeigten sich nur mäßig erhöhte Troponinspiegel und keine oder nur leicht erhöhte Marker des Remodelings. Die Autoren schlussfolgerten aus diesen Beobachtungen, dass Episoden einer AHF mit einer Beschleunigung des pathologischen ventrikulären Remodelings einhergehen. Daneben liefern erhöhte kardiale Troponinspiegel einen Hinweis auf weitere kardiale Veränderungen wie eine erhöhte linksventrikuläre Masse, verminderte LV-EF oder diastolische Dysfunktion (Kociol, Pang, et al., 2010).

Das Ergebnis einer großen europäischen Beobachtungsstudie zeigt außerdem eine Assoziation zwischen niedrigen Konzentrationen zirkulierender kardialer Troponine bei asymptomatischen Patienten und der zukünftigen Entwicklung einer Herzinsuffizienz (Sundstrom et al., 2009).

5.1.4 Prognostische Information von Troponin hinsichtlich des klinischen

Verlaufs von Patienten mit AHF

Es gibt ausreichend Evidenz für den Einsatz von Troponin als prognostischer Marker für den klinischen Verlauf von AHF-Patienten. Im Folgenden werden einige wichtige Studienergebnisse näher erläutert.

5.1.4.1 Mortalität

Hohe Konzentrationen kardialer Troponine bei AHF-Patienten zeigen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko an.

Eine Analyse des ADHERE-Registers von Peacock et al. (2008) ergab, dass mit einem konventionellen Troponin-Assay bei 6% von ca. 85.000 AHF-Patienten erhöhte Troponinwerte detektiert werden konnten. Patienten mit erhöhtem Troponin hatten ein 2,6-fach größeres Risiko, während des aktuellen Krankenhausaufenthalts zu versterben. Die Krankenhausmortalität dieser Patienten lag bei 8% im Vergleich zu 2% bei Patienten ohne messbar erhöhte Troponinspiegel.

Das prognostische Potential von Troponin wurde auch nach der Einführung hochsensitiver Assays bestätigt (Pascual-Figal et al., 2012).

In einer Metaanalyse von Yousufuddin et al. (2016) wurden 26 Studien bezüglich der Assoziation von Troponin mit einer erhöhten Mortalität untersucht. Das Ergebnis zeigt, dass ein erhöhter Troponinspiegel oberhalb der Nachweisgrenze des jeweilig verwendeten Assays bei Patienten mit AHF sowohl die kurzfristige (0-6 Monate nach Index-Hospitalisierung, OR = 2.11), mittelfristige (0-12 Monate nach Index-Hospitalisierung, OR = 2.3) als auch langfristige (>12 Monate nach Index-Hospitalisierung, OR = 3.69) Mortalität vorhersagt.

Eine Vielzahl an Studien hat die Assoziation von erhöhtem Troponinspiegel mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion gezeigt (Braga et al., 2013; Felker et al., 2015; Pang et al., 2016; Peacock et al., 2008). Dieser Zusammenhang gilt auch für Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion (Pandey et al., 2017; Thawabi et al., 2017).

Wie verschiedene Studien belegen, bleibt Troponin auch nach Adjustierung für verschiedene Störfaktoren mittels multivariater Regression ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität (Del Carlo et al., 2009; Metra et al., 2007; O'Connor et al., 2011; Parissis et al., 2011; Perna et al., 2012; Perna et al., 2005; Thawabi et al., 2017).

5.1.4.2 Ressourcenverbrauch bei Hospitalisierung

Bezogen auf den jeweiligen Krankenhausaufenthalt sind erhöhte Troponinspiegel ein Indikator für den Nutzen einer aggressiveren Therapie und einer intensiveren stationären Überwachung.

So ergab eine Studie von Braga et al. (2013), dass Patienten mit erhöhter Troponinkonzentration in der Notaufnahme häufiger stationär aufgenommen wurden und zudem ein gesteigertes Risiko für eine Übernahme auf eine Intensive Care Unit bestand.

Eine Studie von Diez et al. (2016) bestätigte, dass Patienten mit erhöhten hs-TnT-Spiegeln ein höheres Risiko für schwere Verläufe und intensivere Behandlung hatten. Patienten mit Low-Cardiac-Output-Syndrom oder kardiogenem Schock zeigten höhere Troponinspiegel im Vergleich zu Patienten mit milderer klinischer Präsentation. Außerdem hatten diese Patienten einen höheren Bedarf an inotropen Medikamenten und komplexeren Therapien wie einer intraaortalen Ballonpumpe, mechanischer Beatmung oder Hämodialyse.

Auch bei Peacock et al. (2008) benötigten Patienten mit erhöhten Troponinspiegeln mehr Ressourcen. Dazu zählten neben dem vermehrten Bedarf einer Überwachung auf der Intensive Care Unit auch die Notwendigkeit von Prozeduren wie einer intraaortalen Ballonpumpe, mechanischer Beatmung oder Herzkatheteruntersuchungen.

Daneben haben Diez et al. (2016) und Peacock et al. (2008) wie auch verschiedene andere Studien (Felker et al., 2012; Ferreira et al., 2014) gezeigt, dass Patienten mit erhöhten Troponinkonzentrationen vergleichsweise längere Krankenhausaufenthalte benötigten.

5.1.4.3 Rehospitalisierungsrate

Eine Analyse der PROTECT-Studie von O'Connor et al. (2011) ergab, dass Patienten mit einem positiven Troponinwert (> 0.03 ng/l) bei Aufnahme oder einer Konversion zu einem nachweisbaren Troponinwert (> 0.01 ng/l) im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes ein erhöhtes Risiko für Tod oder Rehospitalisierung nach 60 Tagen hatten im Vergleich zu Patienten mit einem negativen Wert.

Daneben zeigten Xue et al. (2011), dass hohe Troponinkonzentrationen ($> 23,25$ ng/l) bei Entlassung mit einem erhöhten Risiko einer Rehospitalisierung assoziiert waren.

5.1.4.4 Steigerung der prognostischen Güte durch serielle Messungen

Aus der zunehmenden Sensitivität der Troponin-Assays und der dadurch ansteigenden Rate an Patienten mit detektierbar erhöhten Troponinwerten ergibt sich, dass Troponin weniger als qualitative, sondern vielmehr als quantitative Variable angesehen werden muss (Kociol, Pang, et al., 2010). Denn nicht nur die Tatsache, ob das gemessene Troponin über einem Referenzwert wie der 99. Perzentile URL erhöht ist oder nicht, sondern auch die Menge des zirkulierenden Troponins und der Verlauf des Wertes enthalten prognostische Information. Es besteht eine Dosis-Wirkungs-

Beziehung zwischen der Menge des zirkulierenden Troponins und dem Outcome des Patienten (You et al., 2007). Außerdem haben Patienten mit steigenden Troponinkonzentrationen während des Krankenhausaufenthalts ein schlechteres klinisches Outcome als Patienten mit stabilen oder sinkenden Troponinkonzentrationen (Felker et al., 2015; O'Connor et al., 2011; Xue et al., 2011). Studien zu seriellen Troponinmessungen wie bspw. von Del Carlo et al. (2004), Gheorghiade, Gattis Stough, et al. (2005), O'Connor et al. (2011), Xue et al. (2011) und Felker et al. (2015) verdeutlichen, dass mehrfache Messungen die prognostische Güte Troponins weiter steigern (Wettersten & Maisel, 2015).

5.1.4.5 Weitere prognostische Marker bei AHF und deren Kombination mit Troponin in Multimarker Modellen

Neben Troponin gibt es weitere Biomarker, die zur Outcome-Prognose von Patienten mit AHF beitragen können (Sinnenberg & Givertz, 2020).

Die B-Typ-natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP sind wertvolle Marker in der Diagnostik einer AHF und enthalten zudem prognostische Information. Ein erhöhter BNP-Wert bei stationärer Aufnahme zeigt ein erhöhtes Mortalitätsrisiko während des Krankenhausaufenthaltes an (Fonarow, Peacock, et al., 2007). BNP-Messungen während einer Hospitalisierung sind mit der Rehospitalisierungsrate nach 30 Tagen assoziiert (Flint et al., 2014). Insbesondere eine BNP-Messung unmittelbar vor Entlassung ermöglicht eine Einschätzung des Rekompensationserfolges sowie des Rehospitalisierungs- und Mortalitätsrisikos (Logeart et al., 2004).

Weitere Outcome-Prädiktoren sind bspw. Marker myokardialen Remodelings wie soluble suppressor of tumorigenicity 2 (sST2) und Galectin-3 (Gal-3), ein regulatorisches Protein inflammatorischer Prozesse der Growth differentiation factor-15 (GDF-15), Serum Harnsäure oder ein Inhibitor lysosomaler Proteinasen und Cysteinproteasen das Cystatin C (Chow et al., 2017).

Auch Biomarker mit Bezug zur Nierenfunktion können verwendet werden, um das Risiko von Patienten mit AHF und kardioresnalem Syndrom einzuschätzen oder das Therapieansprechen zu überwachen. Dazu zählen erhöhte Spiegel von Kreatinin, Serumharnstoff oder Proenkephalin (Ng et al., 2017).

Immer mehr Studien untersuchen Multimarker-Strategien zur Risikostratifizierung von Patienten mit AHF. Modelle, die mehrere Biomarker berücksichtigen, haben eine höhere Prognosegenauigkeit als Modelle mit einzelnen Biomarkern (Demissei et al.,

2017). Es wurde mehrfach bestätigt, dass Troponin in Multimarker Modellen, vor allem mit NT-proBNP, zusätzlichen Nutzen hat und somit die prognostische Güte des Modells erhöht (de Antonio et al., 2012; Fonarow, Peacock, et al., 2008; Metra et al., 2007; Perna et al., 2006; Taniguchi et al., 2004). In einer Subanalyse des ADHERE-Registers bspw. zeigten Fonarow, Peacock, et al. (2008), dass für jeden BNP-Wert das Vorliegen eines erhöhten Troponinspiegels mit einem erheblichen Anstieg der stationären Mortalität um das Zwei- bis Dreifache assoziiert ist.

5.1.4.6 Prognostische Güte niedriger Troponinspiegel

Aufgrund der Tatsache, dass erhöhte Konzentrationen kardialer Troponine eine Hochrisikogruppe von AHF-Patienten identifizieren, ergibt sich im Umkehrschluss die Frage, ob AHF-Patienten mit nicht detektierbaren Troponinleveln als Niedrigrisikogruppe angesehen werden können. Mit dieser Frage haben sich verschiedene Studien beschäftigt.

In der ASCEND-HF Studie (Felker et al., 2012) wurde mithilfe eines sensitiven Troponin-I-Assays die Troponinkonzentrationen bei hospitalisierten AHF-Patienten gemessen. Die Analyse ergab, dass ein erhöhtes Troponin I oberhalb der 99. Perzentile URL > 34 ng/l prädiktiv für die Länge des Krankenhausaufenthalts und eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz war. Im Gegensatz dazu konnte jedoch kein prognostischer Nutzen von Troponinwerten unterhalb der 99. Perzentile nachgewiesen werden. In dieser Studie wurde jedoch ein Assay mit geringerer Sensitivität verwendet als heutzutage üblich.

In der RELAX-AHF-Studie von Felker et al. (2015) hatten Patienten mit dem niedrigsten Quartil des Baseline-hs-TnT ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre Folgen im Vergleich zu Patienten mit höheren hs-TnT-Konzentrationen. Zum niedrigsten Quartil zählten sowohl hs-TnT-Werte oberhalb als auch unterhalb der 99. Perzentile URL von 14 ng/l.

Daraufhin untersuchten Pang et al. (2016) in einer post-hoc-Analyse der RELAX-AHF-Studie genauer, ob hochsensitive Troponin-Assays eine Subgruppe von AHF-Patienten mit niedrigem Risiko abgrenzen können. Von 1076 Patienten hatten circa 10% einen niedrigen hs-TnT-Wert unterhalb der 99. Perzentile URL bei Aufnahme. Im Zeitraum des 180-Tage-Follow-Ups ist von diesen Patienten keiner verstorben. Die multivariate Analyse ergab eine signifikante Assoziation von niedrigem hs-TnT mit der 180-Tages-Mortalität (Hazard Ratio = 0.0; 95% KI [0.0-0.736]; $p = 0.0234$). Im

Gegensatz dazu zeigte sich bei Patienten mit höheren hs-TnT-Werten eine 180-Tages-Mortalität von 7,3%. Die Autoren vermuteten daher, dass niedrige hs-TnT-Werte Patienten mit sehr geringem Mortalitätsrisiko identifizieren könnten. Falls sich diese Vermutung bewahrheiten sollte, bliebe allerdings noch unklar, welcher hs-TnT-Cut-Off eine Niedrigrisikogruppe abgrenzt.

Auch in der TACIT-Studie (Pang et al., 2019) wurde die Identifizierung einer Niedrigrisikogruppe von AHF-Patienten untersucht. Als Cut-Off für einen niedrigen Troponinwert galt die 99. Perzentile von 14 ng/l. Die Studie ergab, dass ein hs-TnT-Wert unterhalb der 99. Perzentile nicht prädiktiv für ein geringeres Risiko des zusammengesetzten primären Endpunkts aus Mortalität, Rehospitalisierung und Notaufnahmebesuchen nach 90 Tagen war. Die Autoren schlussfolgerten, dass niedrige hs-TnT-Werte nicht mit einem ausreichend geringen Risiko für Rehospitalisierung oder Mortalität assoziiert sind, um Patienten daraufhin sicher entlassen zu können. Allerdings ergab eine Subanalyse einen Hinweis darauf, dass Patienten mit sehr niedrigem hs-TnT-Wert (unterhalb der 99. Perzentile) ein sehr geringes Mortalitätsrisiko haben.

Noch ist nicht abschließend geklärt, welche Rolle ein niedriger Troponinwert als prädiktiver Marker eines geringeren Risikos spielt. Die Identifizierung einer Niedrigrisikogruppe mittels Troponin ist von großem Interesse und weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschung. Durch das Erkennen von Patienten mit niedrigem Risiko könnten Krankenhausaufnahmen, Kosten sowie Ressourcenverbrauch verringert werden.

5.1.4.7 Problematik der Interpretation von Studien zu Troponin

Eine eindeutige Beurteilung der Studien zum prognostischen Nutzen von Troponin wird durch verschiedene Faktoren verkompliziert.

Dazu gehört einerseits die Verfügbarkeit vieler verschiedener Troponin-Assays, die sich in ihrer Sensitivität sowie der Fähigkeit zur Detektion der Untereinheit T oder I unterscheiden. Aufgrund fehlender Standardisierung können die Werte unterschiedlicher Assays nicht direkt miteinander verglichen werden. Außerdem werden je nach Studie verschiedene Cut-Offs für die Definition normaler, verringerter oder erhöhter Troponinwerte verwendet.

Zudem kann der Troponinwert entweder bei Aufnahme, zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Hospitalisierung oder bei Entlassung gemessen werden.

Auch die Größe der Kohorten variiert deutlich zwischen den verschiedenen Studien. Viele Studienkohorten sind eher klein und erschweren dadurch das Ziehen allgemeiner Schlussfolgerungen. Darüber hinaus unterscheiden sich die Charakteristika der Studienpopulationen teilweise stark. Die AHF ist ein heterogenes Krankheitsbild mit variabler klinischer Präsentation von Patienten mit kardiogenem Schock bis hin zum hypertensiven Herzversagen, was die Vergleichbarkeit der Studien weiter erschwert.

5.2 Assoziation von Troponin mit Niereninsuffizienz

5.2.1 Prävalenz der Niereninsuffizienz bei Patienten mit AHF

Die Niereninsuffizienz ist eine häufige Komorbidität von AHF-Patienten. Der Anteil von Patienten mit AHF und begleitender Nierenfunktionsstörung liegt zwischen 20-30% (Adams et al., 2005; Maggioni et al., 2013; Nieminen et al., 2006; O'Connor et al., 2008). In einer Analyse des ADHERE-Registers wurde gezeigt, dass bei Aufnahme lediglich 9% der AHF-Patienten eine normale Nierenfunktion mit eGFR > 90 ml/min aufwiesen. Der Großteil der Patienten (63%) hatte eine moderate oder schwere renale Dysfunktion mit eGFR < 60 ml/min. Bei 20-30% der Patienten verschlechterte sich die Nierenfunktion zudem im Laufe der Hospitalisierung. (Heywood et al., 2007)

In der vorliegenden Studienkohorte betrug der Anteil von Patienten mit renaler Dysfunktion und eGFR < 60 ml/min 55%. Davon hatten 21% eine leicht bis moderat verringerte eGFR zwischen 45-59 ml/min, weitere 20% eine moderat bis stark verringerte eGFR zwischen 30-44 ml/min. Bei 14% der Patienten wurde eine stark verringerte eGFR < 30 ml/min gemessen. (Ledwoch et al., 2022)

5.2.2 Wirkzusammenhänge des kardiorenenalen Syndroms

Das kardiorenale Syndrom ist definiert als pathophysiologische Störung von Herz und Niere, bei der eine Funktionsstörung des einen Organs auch die Funktion des anderen Organs beeinträchtigt (Ronco et al., 2018). Eine AHF kann über verschiedene Mechanismen die Nierenfunktion einschränken. Diese sind in Abbildung 8 dargestellt. Eine Herzinsuffizienz induziert hämodynamische Veränderungen mit schwerwiegenden Auswirkungen auf die Nierenfunktion. Ein Hauptmerkmal der Herzinsuffizienz ist ein verminderter kardialer Auswurf (Vorwärtsversagen), welcher in einem verringerten Perfusionsdruck in der afferenten Arteriole des Glomerulus

resultiert. Durch einen erhöhten zentralen Venendruck (Rückwärtsversagen) wird der intraabdominelle Druck und somit konsequent auch der Druck in der Bowman-Kapsel gesteigert. Eine venöse Stauung führt über eine Steigerung des interstitiellen Drucks in der Niere zu einer Hypoxie der Nierenzellen mit eingeschränkter Funktion bis hin zur Nekrose. (Damman et al., 2011; Farmakis et al., 2018)

Daneben hat auch die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz Auswirkungen auf die Niere. Diuretika reduzieren das intravaskuläre Volumen und verringern somit den glomerulären Perfusionsdruck. RAAS-Inhibitoren induzieren die Dilatation der efferenten Arteriole, was wiederum in einer Abnahme des Perfusionsdrucks resultiert. Insgesamt kommt es durch die Kombination dieser Mechanismen zu einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate. (Farmakis et al., 2018; Palazzuoli et al., 2014)

Weitere Faktoren, die im Rahmen einer Herzinsuffizienz sowohl Herz- als auch Nierenfunktion beeinflussen, sind neurohumorale Mechanismen wie eine Aktivierung des RAAS oder des sympathischen Nervensystems. Die Aktivierung dieser beiden Systeme führt zu einer peripheren Vasokonstriktion mit konsequent gesteigertem Blutdruck. Im ADHERE-Register hatten 50% der Patienten einen systolischen Blutdruckwert ≥ 140 mmHg (Adams et al., 2005). Auch in der vorliegenden Studie hatten die Patienten aller Gruppen einen erhöhten systolischen Blutdruck, welcher im Mittel zwischen 131 und 148 mmHg lag (Ledwoch et al., 2022). Das RAAS induziert eine exzessive Natrium- und Wasserretention in der Niere, was wiederum den venösen Druck erhöht. Eine überschießende Aktivierung des RAAS resultiert in einer erhöhten Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies, was zu einer Dysbalance mit protektiv wirkendem Stickstoffmonoxid führt und die Nierenfunktion weiter verschlechtert. (Ronco et al., 2018)

Risikofaktoren, die für die Entstehung einer Herzinsuffizienz bedeutsam sind, beeinträchtigen auch die Nierenfunktion. Dazu zählen neben chronischer Inflammation bspw. Alter, Nikotinabusus, Adipositas oder Dyslipidämie. Außerdem weisen Patienten mit Herzinsuffizienz häufig Komorbiditäten auf, welche die Funktion beider Organe verschlechtern können wie Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder Atherosklerose. (Damman et al., 2011)

Aus pathophysiologischer Sicht liegen sowohl Herz- als auch Niereninsuffizienz gleiche Prozesse zugrunde wie chronische Inflammation, Anämie, Nekrose, Apoptose und Fibrose (Ronco et al., 2018; Schefold et al., 2016).

So lässt sich festhalten, dass die renale Dysfunktion eine zentrale Komponente in der Progression der AHF ist und maßgeblich zu deren schlechten Prognose beiträgt. Studien zeigen, dass eine chronische Niereninsuffizienz ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung und Progression kardiovaskulärer Erkrankungen ist (Gansevoort et al., 2013). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (Damman et al., 2014). Auch eine nur geringfügig verminderte GFR hat bereits starke Auswirkungen auf die Gesamtmortalität der Herzinsuffizienzpatienten (Hillege et al., 2006).

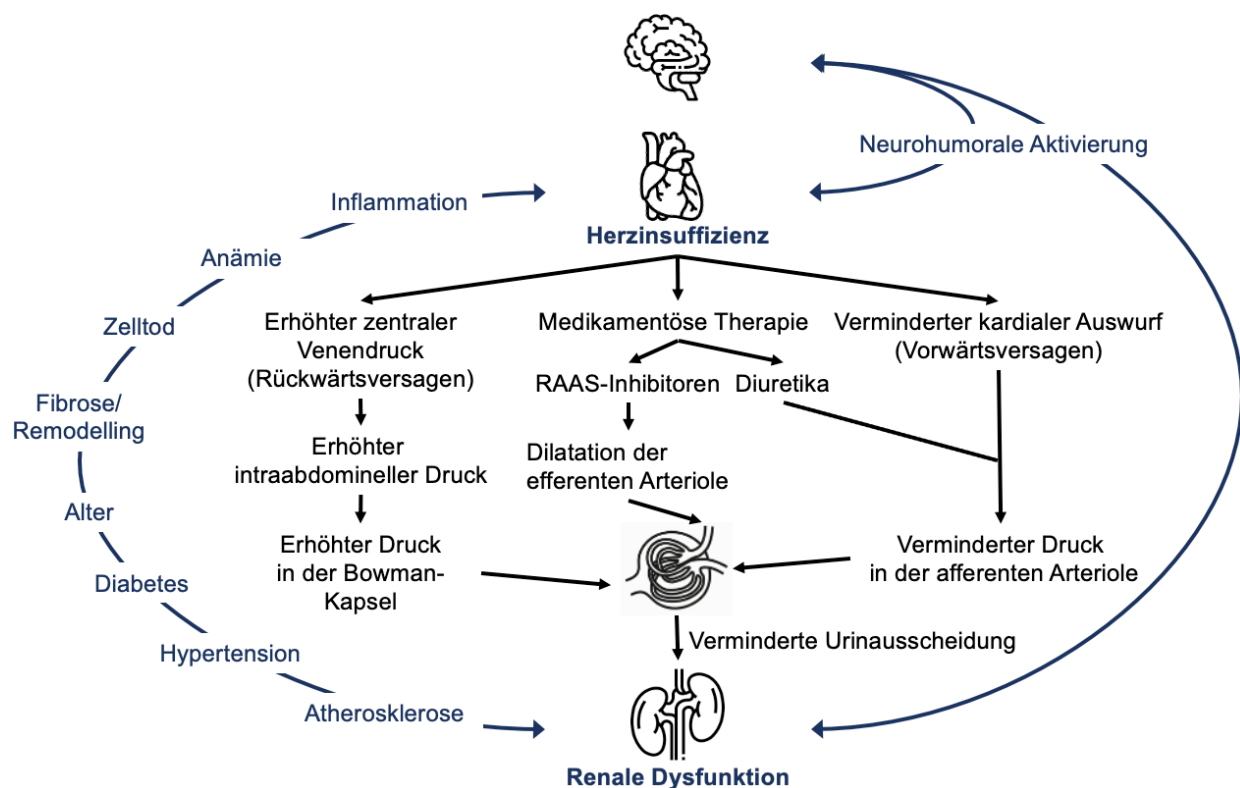


Abbildung 8: Mögliche Mechanismen der kardiorenenalen Interaktionen

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Filippatos et al. (2014)

5.2.3 Prävalenz erhöhter Troponinspiegel bei Niereninsuffizienz

Eine Niereninsuffizienz ist wie die AHF mit erhöhten Troponinspiegeln assoziiert (Hammarsten et al., 2018; Li et al., 1995; Miller-Hodges et al., 2018; Twerenbold et al., 2015). Studien belegen die ausgeprägte Häufigkeit erhöhter hs-TnT-Spiegel bei Patienten mit Niereninsuffizienz. So untersuchten Lindner et al. (2014) bei Patienten mit erhöhtem hs-TnT-Spiegel in der Notaufnahme, welche Krankheiten – abgesehen

von einem Myokardinfarkt – für die erhöhten hs-TnT-Werte ursächlich waren. Bei mehr als der Hälfte der Patienten (57%) war die Ursache eine zugrundeliegende Niereninsuffizienz. In einer prospektiven Studie von Jacobs et al. (2009) wurde bei 32 dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz alle zwei Monate der hs-TnT-Spiegel bestimmt. Dabei wurden bei 100% der Patienten hs-TnT-Werte oberhalb der 99. Perzentile URL detektiert.

5.2.4 Ätiologie erhöhter Troponinspiegel bei Niereninsuffizienz

Als Ursachen erhöhter Troponinspiegel bei Niereninsuffizienz werden unterschiedliche Mechanismen diskutiert.

Eine Erklärung für die erhöhten Troponinspiegel in diesem Patientenkollektiv ist eine vermehrte Troponinfreisetzung aus Kardiomyozyten aufgrund von kardialen Stress im Rahmen des kardiorenenalen Syndroms. Durch die wechselseitige Beeinflussung von Herz und Niere kommt es zu einer fortschreitenden Schädigung und Dysfunktion beider Organe (Palazzuoli et al., 2014). Somit könnten Patienten mit Niereninsuffizienz bereits eine eingeschränkte Herzfunktion haben, auch wenn dies klinisch noch inapparent ist. Wie verschiedene Studien zeigen, sind Nierenfunktionsstörungen häufig mit kardiovaskulären Abnormalitäten assoziiert (deFilippi & Seliger, 2018; Michos et al., 2014; Parikh et al., 2015). Erhöhte Spiegel zirkulierender kardialer Troponine können somit Ausdruck eines subklinischen myokardialen Schadens sein. Sie reflektieren die hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität der Patienten mit Niereninsuffizienz (Khan et al., 2005).

Alternativ lässt sich eine Troponinerhöhung bei Patienten mit Niereninsuffizienz durch eine eingeschränkte renale Clearance von hs-TnT oder seiner Fragmente erklären (Diris et al., 2004; Hammarsten et al., 2018). Troponin T hat ein Molekulargewicht von 37 Kilodalton (kDa), was zunächst eine geringe Filtrationsrate durch die glomeruläre Membran vermuten lässt. Allerdings gibt es verschiedene Studien, die zeigen, dass die Troponin-Assays vor allem kleinere zirkulierende Fragmente des Troponins messen, welche die glomeruläre Membran frei passieren können.

In einer Studie von Diris et al. (2004) wurden Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und deren Troponinspiegel untersucht. Mit einem konventionellen Assay wurde bei 87% der Hämodialysepatienten eine erhöhte Troponin-T-Konzentration detektiert. Eine biochemische Analyse des Serumtroponins zeigte, dass verschiedene Troponinfragmente mit Molekulargewichten zwischen 8-25 kDa in der

Zirkulation vorhanden waren. Intaktes Troponin wurde nicht nachgewiesen. Ein ischämisches Ereignis als Ursache der erhöhten Troponinkonzentrationen wurde durch die Bestimmung der Creatinkinase-MB-Konzentration ausgeschlossen. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei Patienten mit Niereninsuffizienz die Troponinerhöhung somit weniger durch eine vermehrte Freisetzung aus dem Myokard bedingt ist, sondern eher auf eine Kumulation der Troponin-T-Fragmente durch eine verminderte renale Clearance zurückzuführen ist.

Die Ergebnisse von Friden et al. (2017) zeigen, dass es sich auch beim zirkulierenden Troponin, welches mit dem hs-TnT Roche Assay gemessen wurde, um kleinere Fragmente (< 20 kDa) des Troponin T handelt. In dieser experimentellen Studie wurde außerdem das Ausmaß der nierenabhängigen Clearance von Troponin T untersucht. Bei hohen Troponinkonzentrationen, wie bei einem Myokardinfarkt, dominierte die extrarenale Clearance von Troponin. Bei niedrigen Konzentrationen, wie bei Patienten mit stabilen Troponinerhöhungen, trug auch die renale Clearancefunktion zur Clearance des Troponin T bei. Die Autoren veranschaulichten somit, dass insbesondere mäßig erhöhte Troponinspiegel, wie sie bei Patienten mit Herzinsuffizienz beobachtet werden, eine relevante renale Clearance zeigen.

Eine weitere Erkenntnis, die ebenfalls die Hypothese erhöhter hs-TnT-Spiegel bei verminderter Nierenfunktion stützt, ist das Ergebnis einer experimentellen Studie an Ratten von Muslimovic et al. (2020), bei der gezeigt werden konnte, dass Leber und Nieren für die Clearance von kardialem Troponin verantwortlich sind.

Auch Mingels et al. (2017) bestätigen, dass bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz überwiegend kleine Troponin-T-Fragmente (< 18 kDa) von hochsensitiven Troponin-Assays gemessen werden. Im Gegensatz dazu reagierten bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt intaktes Troponin und größere Fragmente mit dem Assay. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Erkennung unterschiedlicher Arten zirkulierenden Troponins und seiner Fragmente eine Unterscheidung zwischen bspw. einer akuten myokardialen Nekrose und chronisch leicht erhöhten Troponinspiegeln bei Niereninsuffizienz ermöglichen kann (deFilippi & Seliger, 2018). Wie Scheven et al. (2012) postulierten, sind erhöhte Troponinkonzentrationen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht nur als Spiegelbild einer verminderten renalen Clearance anzusehen, sondern auch bedeutende prognostische Marker eines schlechten kardiovaskulären Outcomes.

5.2.5 Zusammenhang von hs-TnT und eGFR

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang von hs-TnT und eGFR als Marker der Nierenfunktion untersucht. Die durchgeführte Analyse ergab eine signifikant negative Korrelation zwischen den beiden Variablen. Mit abnehmender eGFR wurden erhöhte hs-TnT-Werte beobachtet. Auch andere Studien bestätigen eine negative Korrelation zwischen hs-TnT und eGFR wie bspw. deFilippi et al. (2012) oder Twerenbold et al. (2015). Im linearen Regressionsmodell war eGFR zudem die einzige Variable, die unabhängig mit hs-TnT assoziiert war. Diese Ergebnisse unterstreichen die initiale Hypothese einer Abhängigkeit hs-TnTs von der Nierenfunktion und verdeutlichen, dass die auf hs-TnT basierte Risikovorhersage der Patienten mit AHF in Relation zur Nierenfunktion beurteilt werden muss. Demnach ist für die Bewertung des hs-TnT-Spiegels von AHF-Patienten eine Anpassung der hs-TnT-Grenzwerte an die Nierenfunktion erforderlich. (Ledwoch et al., 2022)

5.3 Prognostische Güte von hs-TnT für die Vorhersage des klinischen Verlaufs von Patienten mit akuter Herzinsuffizienz in Abhängigkeit der Nierenfunktion

5.3.1 Notwendigkeit modifizierter hs-TnT-Cut-Off-Werte

Wie unter Punkt 5.1. deutlich wurde, sind bei annähernd allen Patienten mit AHF erhöhte hs-TnT-Spiegel oberhalb der 99. Perzentile URL von 14 ng/l nachweisbar. Die eingangs formulierte Frage, ob die Aussagekraft von hs-TnT als prognostischer Marker in diesem Patientenkollektiv eingeschränkt ist, lässt sich somit bejahen. Die Anwendung des konventionellen hs-TnT-Cut-Offs aus der Myokardinfarkt Diagnostik zur Risikovorhersage bei Patienten mit AHF ist nur von begrenztem Nutzen, da er keine ausreichende Differenzierung der Patienten zeigt.

Wie bereits hinreichend dargestellt, kann kardiales Troponin durch verschiedene Ursachen freigesetzt werden, sodass je nach klinischem Szenario (Myokardinfarkt, AHF, Apoplex, Sepsis, etc.) unterschiedliche Level detektiert werden können. Folglich darf nicht einheitlich nur ein spezifischer Cut-Off-Wert als diagnostisches oder prognostisches Maß angewandt werden. Um die Troponinkonzentrationen in den

unterschiedlichen klinischen Szenarien adäquat beurteilen zu können, muss es mehr als einen definierten Cut-Off-Wert geben.

Die Erläuterungen unter Punkt 5.2. veranschaulichen außerdem, dass die Nierenfunktion ein wesentlicher Einflussfaktor des Troponins ist und somit in der Beurteilung erhöhter Troponinspiegel adäquat zu berücksichtigen ist.

5.3.2 Einführung optimierter hs-TnT-Cut-Off-Werte

Studien haben in unterschiedlichen klinischen Szenarien optimierte hs-TnT-Cut-Off-Werte untersucht.

Parissis et al. (2013) führten eine Studie mit 113 ADHF-Patienten durch. Ziel der Studie war die Bestimmung des prognostischen Nutzens von hs-TnT-Spiegeln für die Vorhersage der Gesamtmortalität. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit erhöhtem hs-TnT-Spiegel, welcher mit konventionellen Assays nicht detektierbar war. Die Follow-Up Periode lag im Mittel bei 174 Tagen. Die ROC-Analyse ergab einen optimierten hs-TnT-Cut-Off für die Vorhersage der Gesamtmortalität der AHF-Patienten von 77 ng/l. Er zeigte eine zugehörige Sensitivität von 62% und eine Spezifität von 72%. Patienten mit einem hs-TnT > 77 ng/l hatten ein 7,2-fach erhöhtes Sterberisiko.

Roset et al. (2020) analysierten 3190 AHF-Patienten der EAHFE-Kohorte. Das EAHFE-Register ist eine prospektive Follow-Up Kohorte von AHF-Patienten, die über die Notaufnahme aufgenommen wurden. Das Ziel der Analyse war die Ermittlung eines optimierten hs-TnT-Cut-Offs für die Vorhersage der 30-Tages-Mortalität. Das Ergebnis der ROC-Analyse zeigte eine AUC des hs-TnT für die Vorhersage der 30-Tages-Mortalität von 0,70. Der mittels Youden-Index bestimmte optimierte hs-TnT-Cut-Off lag bei 35 ng/l. Die zugehörige Sensitivität betrug 76% und die Spezifität 56%. Eine spätere Analyse ergab einen niedrigeren Cut-Off-Wert, was an den geringer vorhandenen Komorbiditäten dieser Kohorte lag.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen mit diesen Studien überein und geben an, welcher Bereich von hs-TnT-Messwerten als prognostisch relevant zu betrachten ist. Die Patientenkohorte der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie wurde entsprechend der Nierenfunktion in zwei Gruppen aufgeteilt. Mittels des Youden-Index wurde jeweils ein optimierter hs-TnT-Cut-Off für die Vorhersage der 30-Tages-Mortalität bestimmt. Bei Patienten mit eGFR \geq 45 ml/min ergab sich ein optimierter hs-TnT-Cut-Off von 40 ng/l mit einer zugehörigen Sensitivität von 73% und

Spezifität von 71%. Bei Patienten mit eGFR < 45 ml/min betrug der Cut-Off 55 ng/l mit einer Sensitivität von 63% und einer Spezifität von 62%. Die 99. Perzentile URL von 14 ng/l zeigte keine ausreichende prognostische Genauigkeit aufgrund einer zu niedrigen Spezifität. Bei Patienten mit eGFR \geq 45 ml/min lag die Spezifität des konventionellen Cut-Offs bei 13% und bei Patienten mit eGFR < 45 ml/min bei 2%. Wie die Ergebnisse der hier vorliegenden Analyse sowie der genannten Studien zeigen, sind bei Patienten mit AHF somit höhere hs-TnT-Cut-Off-Werte als 14 ng/l notwendig, um eine adäquate Vorhersagekraft zu erreichen. (Ledwoch et al., 2022)

Das zeigt auch die TACIT Studie von Pang et al. (2019), welche das Ziel hatte, bei Patienten mit AHF anhand der hs-TnT-Spiegel eine Niedrigrisikogruppe bezüglich Rehospitalisierung oder Mortalität zu identifizieren. Als hs-TnT-Cut-Off galt die 99. Perzentile URL mit 14 ng/l. Die Studie zeigte keine signifikante Assoziation von seriell gemessenen hs-TnT-Werten unterhalb der 99. Perzentile mit dem primären Endpunkt zusammengesetzt aus Mortalität, Rehospitalisierung und Notaufnahmebesuchen innerhalb von 90 Tagen nach Entlassung. Bei der Interpretation dieses negativen Studienergebnisses ist allerdings zu berücksichtigen, dass 26% der Patientenkohorte eine chronische Niereninsuffizienz hatten. Wie bereits erwähnt, ist diese Komorbidität mit erhöhten hs-TnT-Werten assoziiert, sodass von der gesamten Studienpopulation 66-77% einen hs-TnT-Wert oberhalb der 99. Perzentile zeigten. Der bisher übliche Grenzwert ist in diesem Patientenkollektiv somit, in Anbetracht der Komorbiditäten, relativ zu niedrig gewählt. In einer Subanalyse der Studie wurde ein höherer Cut-Off-Wert von 19 ng/l verwendet, welcher eine signifikante Assoziation mit der 30-Tages-Gesamt mortalität zeigte.

So lässt sich festhalten, dass bei Patienten mit AHF für eine adäquate Prognose nicht nur höhere hs-TnT-Cut-Off-Werte als die 99. Perzentile URL (14 ng/l) verwendet werden müssen, sondern auch, dass diese von der Nierenfunktion abhängig sind. Dies bestätigen auch die Ergebnisse von Twerenbold et al. (2015) und Kraus et al. (2018), die im Rahmen der Myokardinfarkt diagnostik den Einfluss der Nierenfunktion auf hs-TnT als diagnostischen Marker untersuchten. In beiden Studien wurde gezeigt, dass die Höhe des hs-TnT-Cut-Offs für die Diagnose eines Myokardinfarktes abhängig von der Nierenfunktion ist. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz war der optimale Cut-Off-Wert zwei- bis dreimal höher als bei Patienten ohne Niereninsuffizienz. Auch in der vorliegenden Studie war der optimale hs-TnT-Cut-Off-Wert in der Patientengruppe mit einer eingeschränkten Nierenfunktion eGFR < 45 ml/min mit einem Wert von 55 ng/l

höher als in der Gruppe mit eGFR \geq 45 ml/min, wo er bei 40 ng/l lag. (Ledwoch et al., 2022)

5.3.3 Prognostische Genauigkeit hs-TnTs für die Vorhersage der 30-Tages-Mortalität in Abhängigkeit der Nierenfunktion

In der vorliegenden Studie wurde im Rahmen der Evaluation der Prognosegüte von hs-TnT eine ROC-Analyse durchgeführt, um die AUC von hs-TnT für die Vorhersage der 30-Tages-Mortalität von AHF-Patienten in Abhängigkeit der Nierenfunktionsklassen zu bestimmen. Diese ergab vergleichbare AUC-Werte in Nierenfunktionsklassen oberhalb einer eGFR \geq 45 ml/min. Im Gegensatz dazu war die AUC bei Patienten mit eGFR $<$ 45 ml/min signifikant niedriger. Auch die zum optimierten hs-TnT-Cut-Off gehörigen Level der Sensitivität und Spezifität waren in der Gruppe mit eGFR $<$ 45 ml/min geringer als in der Gruppe mit eGFR \geq 45 ml/min. Folglich ist die auf hs-TnT basierte Risikoprädiktion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und eGFR $<$ 45 ml/min weniger präzise. Auch eine nachfolgende Korrektur für die eingeschränkte Nierenfunktion anhand eines an die eGFR angepassten hs-TnT-Levels (hs-TnT \times eGFR) verbesserte die prognostische Genauigkeit bei Patienten mit eGFR $<$ 45 ml/min nicht. Diese Analyse liefert somit einen eindeutigen eGFR-Grenzwert zur Identifizierung einer Subgruppe von AHF-Patienten, bei denen hs-TnT eine unzureichende prognostische Genauigkeit bietet. (Ledwoch et al., 2022)

5.4 Klinische Konsequenzen und Ausblick

Für die Umsetzung in der klinischen Praxis folgt, dass bei der Evaluation von AHF-Patienten mithilfe von hs-TnT eine Etablierung modifizierter hs-TnT-Cut-Off-Werte gefordert ist, um die prognostische Güte von hs-TnT zu steigern. Diese Cut-Off-Werte sind bei AHF-Patienten nicht nur höher als die 99. Perzentile URL von 14 ng/l, sondern auch abhängig von der Nierenfunktion. Unterschreitet die eGFR des Patienten den Grenzwert von 45 ml/min, sollte hs-TnT als prognostischer Marker nur mit Vorsicht herangezogen werden. (Ledwoch et al., 2022)

Diese Ergebnisse beantworten damit die in der Einleitung formulierte Frage, wie der Nutzen der Bestimmung von hs-TnT zur Evaluation und Risikoprädiktion bei AHF-

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion weiterhin adäquat gewährleistet werden kann. Durch angepasste hs-TnT-Cut-Off-Werte gelingt eine genauere Differenzierung der AHF-Patienten in solche mit hohem bzw. niedrigem Risiko für schwere klinische Verläufe, was eine effiziente Risikostratifizierung in der Notaufnahme ermöglicht und die Grundlage für adäquate Therapie und zukünftiges Management dieses Patientenkollektivs bildet. Dies dient in erster Linie dem Wohl des Patienten, durch den effizienten Einsatz von Ressourcen aber auch der Krankenhausökonomie und führt langfristig zu einer Entlastung des Gesundheitssystems.

Darüber hinaus bieten die Studienergebnisse Ansätze für weitere Forschung, um den wissenschaftlichen Kenntnisstand zu vertiefen. Eine Forschungsfrage wäre, ob auch bei AHF-Patienten ohne stark verminderte eGFR die Verwendung modifizierter hs-TnT-Cut-Offs eine Verbesserung der Outcome-Prognose erbringt. In Zukunft gilt es weitere klinische Szenarien und deren Einfluss auf den hs-TnT-Spiegel zu untersuchen, um den Nutzen der Bestimmung von hs-TnT stetig zu optimieren und eine entsprechend spezifische Behandlung der Patienten zu etablieren.

5.5 Limitationen

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive monozentrische Analyse. Eine Generalisierung der Ergebnisse darf deshalb nur mit Vorsicht erfolgen. Des Weiteren ist die Studie insofern limitiert, als bei der Diagnosestellung einer AHF nicht zwischen einer de-novo-AHF und einer ADHF differenziert wurde. Diese Unterformen der AHF unterscheiden sich jedoch nicht nur bezüglich Genese, sondern auch bei Therapie und Prognose. Die fehlende Differenzierung führt zu einem heterogenen Patientenkollektiv, was die Schlussfolgerungen aus Studienergebnissen für die Umsetzung in der klinischen Praxis erschwert. Auch die Diagnose einer Niereninsuffizienz wurde nur mittels einer einmaligen Schätzung der Nierenfunktion gestellt. Diese erfolgte anhand der gemessenen eGFR bei Aufnahme ins Krankenhaus. Ob eine akute oder chronische Niereninsuffizienz vorlag, konnte demnach nicht differenziert werden. Allerdings sind beide Entitäten – akute und chronische Niereninsuffizienz – mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Außerdem stimmt die angewandte Vorgehensweise mit der klinischen Praxis in der Notaufnahme überein. Anhand des initial bestimmten Wertes der eGFR wird die

Nierenfunktion eingeschätzt und dementsprechend das weitere Vorgehen geplant. Hinsichtlich der weiteren Labormessungen im Rahmen dieser Studie wurde für die Bestimmung der hs-TnT-Spiegel nur der Roche Elecsys hs-TnT Assay verwendet. Assays anderer Firmen kamen nicht zum Einsatz und können daher nicht beurteilt werden. Außerdem wurde ausschließlich das kardiale Troponin T bestimmt. Es bleibt zu evaluieren, ob die hier gefundenen Ergebnisse auch auf Troponin I übertragen werden können. Im Gegensatz zu anderen Studien, erfolgte bei den Patienten dieser Studienkohorte keine routinemäßige NT-proBNP-Messung. So konnte dieser Parameter nicht in Kombination mit hs-TnT zur Verbesserung der Prognosefähigkeit getestet werden. Auch die Beurteilung eines Langzeitergebnisses war nicht möglich, da im Rahmen der vorliegenden Studie nur eine Nachuntersuchung bis 30 Tage nach Krankenhausaufnahme erhoben wurde. (Ledwoch et al., 2022)

6 Zusammenfassung

Hs-TnT ist ein wichtiger prognostischer Marker in der Evaluation und Risikoprädiktion bei Patienten mit AHF. Zentraler Einflussfaktor des Troponins und häufige Komorbidität von AHF-Patienten ist eine renale Dysfunktion. Wie stark diese die prognostische Genauigkeit des hs-TnTs zur Vorhersage des klinischen Verlaufs von Patienten mit AHF beeinflusst, wird diskutiert.

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Register-Studie war die Beurteilung der Prognosegenauigkeit des maximal gemessenen hs-TnT-Wertes innerhalb von sechs Stunden nach Krankenhausaufnahme in Bezug auf die 30-Tages-Mortalität von Patienten mit AHF in Abhängigkeit der Nierenfunktionsklassen. Die finale Studienkohorte umfasste 971 Patienten, die sich zwischen 2012 und 2019 mit einer AHF im Klinikum rechts der Isar vorstellten. Die notwendigen klinischen Informationen wurden aus elektronischen und papierbasierten Akten gesammelt.

Im Hinblick auf die Assoziation von hs-TnT-Spiegeln mit der Nierenfunktion ergab die Analyse eine negative Korrelation zwischen eGFR und hs-TnT (Pearson $r = -0.16$; $p < 0.001$). Im linearen Regressionsmodell war eGFR die einzige Variable, welche unabhängig mit hs-TnT assoziiert war.

Ein zentrales Ergebnis der ROC-Analyse hinsichtlich der prognostischen Performance von hs-TnT-Cut-Off-Werten bezüglich der 30-Tages-Mortalität in Abhängigkeit der Nierenfunktion ist, dass für eine adäquate Outcome-Prognose bei AHF höhere hs-TnT-Cut-Off-Werte als die 99. Perzentile URL aus der Myokardinfarkt Diagnostik notwendig sind. Der bisher verwendete konventionelle Cut-Off zeigte im Vergleich zu den mittels Youden-Index optimierten Cut-Off-Werten keine ausreichende prognostische Genauigkeit. Außerdem war die AUC von hs-TnT für die Prognose der 30-Tages-Mortalität bei Patienten mit $eGFR \geq 45$ ml/min (AUC 0.74) signifikant höher als bei Patienten mit $eGFR < 45$ ml/min (AUC 0.63; $p = 0.049$). Auch Sensitivität und Spezifität der optimierten Cut-Off-Werte waren bei Patienten mit $eGFR \geq 45$ ml/min (40 ng/l: Sensitivität 73%, Spezifität 71%) vergleichsweise höher als bei Patienten mit $eGFR < 45$ ml/min (55 ng/l: Sensitivität 63%, Spezifität 62%). Die prognostische Genauigkeit von hs-TnT im Hinblick auf die 30-Tages-Mortalität von hospitalisierten Patienten mit AHF ist somit bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion signifikant niedriger.

Diese Ergebnisse ermöglichen eine genauere hs-TnT-basierte Risikoprädiktion von Patienten mit AHF und eingeschränkter Nierenfunktion. Um die prognostische Güte

von hs-TnT stetig zu verbessern, gilt es zukünftig den Einfluss weiterer klinischer Szenarien auf den hs-TnT-Spiegel zu untersuchen.

7 Literaturverzeichnis

- Adams, K. F., Jr., Fonarow, G. C., Emerman, C. L., LeJemtel, T. H., Costanzo, M. R., Abraham, W. T., Berkowitz, R. L., Galvao, M., Horton, D. P., Committee, A. S. A., & Investigators. (2005, Feb). Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*, 149(2), 209-216. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.08.005>
- Ahmad, T., Patel, C. B., Milano, C. A., & Rogers, J. G. (2012, Jun 12). When the heart runs out of heartbeats: treatment options for refractory end-stage heart failure. *Circulation*, 125(23), 2948-2955. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.097337>
- Alpert, J. S., Thygesen, K., Antman, E., & Bassand, J. P. (2000, Sep). Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 36(3), 959-969. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00804-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00804-4)
- Ambrosy, A. P., Fonarow, G. C., Butler, J., Chioncel, O., Greene, S. J., Vaduganathan, M., Nodari, S., Lam, C. S. P., Sato, N., Shah, A. N., & Gheorghiade, M. (2014, Apr 1). The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*, 63(12), 1123-1133. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.053>
- Apple, F. S. (2009, Jul). A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem*, 55(7), 1303-1306. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.128363>
- Apple, F. S., Collinson, P. O., & Biomarkers, I. T. F. o. C. A. o. C. (2012, Jan). Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem*, 58(1), 54-61. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.165795>
- Benjamin, E. J., Virani, S. S., Callaway, C. W., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Chiuve, S. E., Cushman, M., Delling, F. N., Deo, R., de Ferranti, S. D., Ferguson, J. F., Fornage, M., Gillespie, C., Isasi, C. R., Jimenez, M. C., Jordan, L. C., Judd, S. E., Lackland, D., Lichtman, J. H., Lisabeth, L., Liu, S., Longenecker, C. T., Lutsey, P. L., Mackey, J. S., Matchar, D. B., Matsushita, K., Mussolino, M. E., Nasir, K., O'Flaherty, M., Palaniappan, L. P., Pandey, A., Pandey, D. K., Reeves, M. J., Ritchey, M. D., Rodriguez, C. J., Roth, G. A., Rosamond, W. D., Sampson, U. K. A., Satou, G. M., Shah, S. H., Spartano, N. L., Tirschwell, D. L., Tsao, C. W., Voeks, J. H., Willey, J. Z., Wilkins, J. T., Wu, J. H., Alger, H. M., Wong, S. S., Muntner, P., American Heart Association Council on, E., Prevention Statistics, C., & Stroke Statistics, S. (2018, Mar 20). Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 137(12), e67-e492. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000558>

- Biolo, A., Fisch, M., Balog, J., Chao, T., Schulze, P. C., Ooi, H., Siwik, D., & Colucci, W. S. (2010, Jan). Episodes of acute heart failure syndrome are associated with increased levels of troponin and extracellular matrix markers. *Circ Heart Fail*, 3(1), 44-50. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.844324>
- Bleier, J., Vorderwinkler, K. P., Falkensammer, J., Mair, P., Dapunt, O., Puschendorf, B., & Mair, J. (1998, Sep). Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clin Chem*, 44(9), 1912-1918. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732976>
- Bleumink, G. S., Knetsch, A. M., Sturkenboom, M. C., Straus, S. M., Hofman, A., Deckers, J. W., Witteman, J. C., & Stricker, B. H. (2004, Sep). Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*, 25(18), 1614-1619. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.06.038>
- Braga, J. R., Tu, J. V., Austin, P. C., Chong, A., You, J. J., Farkouh, M. E., Ross, H. J., & Lee, D. S. (2013, Mar). Outcomes and care of patients with acute heart failure syndromes and cardiac troponin elevation. *Circ Heart Fail*, 6(2), 193-202. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000075>
- Braunwald, E. (2015, Feb 28). The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet*, 385(9970), 812-824. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61889-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61889-4)
- Ceia, F., Fonseca, C., Mota, T., Morais, H., Matias, F., de Sousa, A., Oliveira, A., & Investigators, E. (2002, Aug). Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail*, 4(4), 531-539. [https://doi.org/10.1016/s1388-9842\(02\)00034-x](https://doi.org/10.1016/s1388-9842(02)00034-x)
- Cheng, W., Li, B., Kajstura, J., Li, P., Wolin, M. S., Sonnenblick, E. H., Hintze, T. H., Olivetti, G., & Anversa, P. (1995, Nov). Stretch-induced programmed myocyte cell death. *J Clin Invest*, 96(5), 2247-2259. <https://doi.org/10.1172/JCI118280>
- Chow, S. L., Maisel, A. S., Anand, I., Bozkurt, B., de Boer, R. A., Felker, G. M., Fonarow, G. C., Greenberg, B., Januzzi, J. L., Jr., Kiernan, M. S., Liu, P. P., Wang, T. J., Yancy, C. W., Zile, M. R., American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical, C., Council on Basic Cardiovascular, S., Council on Cardiovascular Disease in the, Y., Council on, C., Stroke, N., Council on Cardiopulmonary, C. C. P., Resuscitation, Council on, E., Prevention, Council on Functional, G., Translational, B., Council on Quality of, C., & Outcomes, R. (2017, May 30). Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 135(22), e1054-e1091. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000490>
- Clarke, M. S., Caldwell, R. W., Chiao, H., Miyake, K., & McNeil, P. L. (1995, Jun). Contraction-induced cell wounding and release of fibroblast growth factor in heart. *Circ Res*, 76(6), 927-934. <https://doi.org/10.1161/01.res.76.6.927>

- Cleland, J. G., Swedberg, K., Follath, F., Komajda, M., Cohen-Solal, A., Aguilar, J. C., Dietz, R., Gavazzi, A., Hobbs, R., Korewicki, J., Madeira, H. C., Moiseyev, V. S., Preda, I., van Gilst, W. H., Widimsky, J., Freemantle, N., Eastaugh, J., Mason, J., & Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of, C. (2003, Mar). The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*, *24*(5), 442-463. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(02\)00823-0](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00823-0)
- Damman, K., Valente, M. A., Voors, A. A., O'Connor, C. M., van Veldhuisen, D. J., & Hillege, H. L. (2014, Feb). Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*, *35*(7), 455-469. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh386>
- Damman, K., Voors, A. A., Navis, G., van Veldhuisen, D. J., & Hillege, H. L. (2011, Sep-Oct). The cardiorenal syndrome in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*, *54*(2), 144-153. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2011.01.003>
- de Antonio, M., Lupon, J., Galan, A., Vila, J., Urrutia, A., & Bayes-Genis, A. (2012, May). Combined use of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide improves measurements of performance over established mortality risk factors in chronic heart failure. *Am Heart J*, *163*(5), 821-828. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.03.004>
- deFilippi, C., & Seliger, S. (2018, Jan 30). The Cardiac Troponin Renal Disease Diagnostic Conundrum: Past, Present, and Future. *Circulation*, *137*(5), 452-454. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031717>
- deFilippi, C., Seliger, S. L., Kelley, W., Duh, S. H., Hise, M., Christenson, R. H., Wolf, M., Gaggin, H., & Januzzi, J. (2012, Sep). Interpreting cardiac troponin results from high-sensitivity assays in chronic kidney disease without acute coronary syndrome. *Clin Chem*, *58*(9), 1342-1351. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.185322>
- Del Carlo, C. H., Pereira-Barretto, A. C., Cassaro-Strunz, C., Latorre Mdo, R., & Ramires, J. A. (2004, Feb). Serial measure of cardiac troponin T levels for prediction of clinical events in decompensated heart failure. *J Card Fail*, *10*(1), 43-48. [https://doi.org/10.1016/s1071-9164\(03\)00594-3](https://doi.org/10.1016/s1071-9164(03)00594-3)
- Del Carlo, C. H., Pereira-Barretto, A. C., Cassaro-Strunz, C. M., Latorre Mdo, R., Oliveira Junior, M. T., & Ramires, J. A. (2009, May). Cardiac troponin T for risk stratification in decompensated chronic heart failure. *Arq Bras Cardiol*, *92*(5), 372-380, 389-397, 404-312. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2009000500012>
- Demissei, B. G., Cotter, G., Prescott, M. F., Felker, G. M., Filippatos, G., Greenberg, B. H., Pang, P. S., Ponikowski, P., Severin, T. M., Wang, Y., Qian, M., Teerlink, J. R., Metra, M., Davison, B. A., & Voors, A. A. (2017, Aug). A multimarker multi-time point-based risk stratification strategy in acute heart failure: results from the RELAX-AHF trial. *Eur J Heart Fail*, *19*(8), 1001-1010. <https://doi.org/10.1002/ejhf.749>

- Diez, M., Talavera, M. L., Conde, D. G., Campos, R., Acosta, A., & Trivi, M. S. (2016). High-sensitivity troponin is associated with high risk clinical profile and outcome in acute heart failure. *Cardiol J*, 23(1), 78-83. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2015.0058>
- Diris, J. H., Hackeng, C. M., Kooman, J. P., Pinto, Y. M., Hermens, W. T., & van Dieijen-Visser, M. P. (2004, Jan 6). Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. *Circulation*, 109(1), 23-25. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000109483.45211.8F>
- Ebashi, S. (1963, Dec 7). Third Component Participating in the Superprecipitation of 'Natural Actomyosin'. *Nature*, 200, 1010. <https://doi.org/10.1038/2001010a0>
- Eggers, K. M., & Lindahl, B. (2017, Jan). Application of Cardiac Troponin in Cardiovascular Diseases Other Than Acute Coronary Syndrome. *Clin Chem*, 63(1), 223-235. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.261495>
- Farmakis, D., Parissis, J., Papingiotis, G., & Filippatos, G. (2018). Acute heart failure: Epidemiology, classification, and pathophysiology In M. Tubaro, P. Vranckx, S. Price, & C. Vrints (Eds.), *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care* (2 ed., pp. 459-469). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780199687039.003.0051> update 001
- Felker, G. M., Hasselblad, V., Tang, W. H., Hernandez, A. F., Armstrong, P. W., Fonarow, G. C., Voors, A. A., Metra, M., McMurray, J. J., Butler, J., Heizer, G. M., Dickstein, K., Massie, B. M., Atar, D., Troughton, R. W., Anker, S. D., Califf, R. M., Starling, R. C., & O'Connor, C. M. (2012, Nov). Troponin I in acute decompensated heart failure: insights from the ASCEND-HF study. *Eur J Heart Fail*, 14(11), 1257-1264. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs110>
- Felker, G. M., Mentz, R. J., Teerlink, J. R., Voors, A. A., Pang, P. S., Ponikowski, P., Greenberg, B. H., Filippatos, G., Davison, B. A., Cotter, G., Prescott, M. F., Hua, T. A., Lopez-Pintado, S., Severin, T., & Metra, M. (2015, Dec). Serial high sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: insights from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail*, 17(12), 1262-1270. <https://doi.org/10.1002/ejhf.341>
- Feng, J., Schaus, B. J., Fallavollita, J. A., Lee, T. C., & Canty, J. M., Jr. (2001, Apr 24). Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation*, 103(16), 2035-2037. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.16.2035>
- Ferreira, J. P., Santos, M., Almeida, S., Marques, I., Bettencourt, P., & Carvalho, H. (2014). High-sensitivity troponin T: a biomarker for diuretic response in decompensated heart failure patients. *Cardiol Res Pract*, 2014, 269604. <https://doi.org/10.1155/2014/269604>
- Filippatos, G., Farmakis, D., & Parissis, J. (2014, Feb). Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *Eur Heart J*, 35(7), 416-418. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf515>

- Filippatos, G., Rossi, J., Lloyd-Jones, D. M., Stough, W. G., Ouyang, J., Shin, D. D., O'Connor, C., Adams, K. F., Orlandi, C., & Gheorghiade, M. (2007, Jun). Prognostic value of blood urea nitrogen in patients hospitalized with worsening heart failure: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) study. *J Card Fail*, 13(5), 360-364. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.02.005>
- Flint, K. M., Allen, L. A., Pham, M., & Heidenreich, P. A. (2014, Jun 10). B-type natriuretic peptide predicts 30-day readmission for heart failure but not readmission for other causes. *J Am Heart Assoc*, 3(3), e000806. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.000806>
- Follath, F., Yilmaz, M. B., Delgado, J. F., Parissis, J. T., Porcher, R., Gayat, E., Burrows, N., McLean, A., Vilas-Boas, F., & Mebazaa, A. (2011, Apr). Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med*, 37(4), 619-626. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2113-0>
- Fonarow, G. C., Abraham, W. T., Albert, N. M., Stough, W. G., Gheorghiade, M., Greenberg, B. H., O'Connor, C. M., Pieper, K., Sun, J. L., Yancy, C. W., Young, J. B., Investigators, O.-H., & Hospitals. (2008, Apr 28). Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med*, 168(8), 847-854. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.8.847>
- Fonarow, G. C., Adams, K. F., Jr., Abraham, W. T., Yancy, C. W., Boscardin, W. J., Adhere Scientific Advisory Committee, S. G., & Investigators. (2005, Feb 2). Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*, 293(5), 572-580. <https://doi.org/10.1001/jama.293.5.572>
- Fonarow, G. C., Peacock, W. F., Horwich, T. B., Phillips, C. O., Givertz, M. M., Lopatin, M., Wynne, J., Committee, A. S. A., & Investigators. (2008, Jan 15). Usefulness of B-type natriuretic peptide and cardiac troponin levels to predict in-hospital mortality from ADHERE. *Am J Cardiol*, 101(2), 231-237. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.07.066>
- Fonarow, G. C., Peacock, W. F., Phillips, C. O., Givertz, M. M., Lopatin, M., Committee, A. S. A., & Investigators. (2007, May 15). Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 49(19), 1943-1950. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.037>
- Fonarow, G. C., Stough, W. G., Abraham, W. T., Albert, N. M., Gheorghiade, M., Greenberg, B. H., O'Connor, C. M., Sun, J. L., Yancy, C. W., Young, J. B., Investigators, O.-H., & Hospitals. (2007, Aug 21). Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*, 50(8), 768-777. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.064>
- Friden, V., Starnberg, K., Muslimovic, A., Ricksten, S. E., Bjurman, C., Forsgard, N., Wickman, A., & Hammarsten, O. (2017, Jun). Clearance of cardiac troponin T

- with and without kidney function. *Clin Biochem*, 50(9), 468-474. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.02.007>
- Gansevoort, R. T., Correa-Rotter, R., Hemmelgarn, B. R., Jafar, T. H., Heerspink, H. J., Mann, J. F., Matsushita, K., & Wen, C. P. (2013, Jul 27). Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*, 382(9889), 339-352. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4)
- Gao, W. D., Atar, D., Liu, Y., Perez, N. G., Murphy, A. M., & Marban, E. (1997, Mar). Role of troponin I proteolysis in the pathogenesis of stunned myocardium. *Circ Res*, 80(3), 393-399. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9048660>
- Garg, P., Morris, P., Fazlanie, A. L., Vijayan, S., Dancso, B., Dastidar, A. G., Plein, S., Mueller, C., & Haaf, P. (2017, Mar). Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med*, 12(2), 147-155. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1612-1>
- Gheorghiade, M., Abraham, W. T., Albert, N. M., Greenberg, B. H., O'Connor, C. M., She, L., Stough, W. G., Yancy, C. W., Young, J. B., Fonarow, G. C., Investigators, O.-H., & Coordinators. (2006, Nov 8). Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA*, 296(18), 2217-2226. <https://doi.org/10.1001/jama.296.18.2217>
- Gheorghiade, M., Gattis Stough, W., Adams, K. F., Jr., Jaffe, A. S., Hasselblad, V., & O'Connor, C. M. (2005, Sep 19). The Pilot Randomized Study of Nesiritide Versus Dobutamine in Heart Failure (PRESERVD-HF). *Am J Cardiol*, 96(6A), 18G-25G. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.07.017>
- Gheorghiade, M., & Pang, P. S. (2009, Feb 17). Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 53(7), 557-573. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.041>
- 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., & International Working Group on Acute Heart Failure, S. (2005, Dec 20). Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation*, 112(25), 3958-3968. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.590091>
- Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Borden, W. B., Bravata, D. M., Dai, S., Ford, E. S., Fox, C. S., Franco, S., Fullerton, H. J., Gillespie, C., Hailpern, S. M., Heit, J. A., Howard, V. J., Huffman, M. D., Kissela, B. M., Kittner, S. J., Lackland, D. T., Lichtman, J. H., Lisabeth, L. D., Magid, D., Marcus, G. M., Marelli, A., Matchar, D. B., McGuire, D. K., Mohler, E. R., Moy, C. S., Mussolino, M. E., Nichol, G., Paynter, N. P., Schreiner, P. J., Sorlie, P. D., Stein, J., Turan, T. N., Virani, S. S., Wong, N. D., Woo, D., Turner, M. B., American Heart Association Statistics, C., & Stroke Statistics, S. (2013, Jan 1). Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 127(1), e6-e245. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31828124ad>

- Guisado Espartero, M. E., Salamanca-Bautista, P., Aramburu-Bodas, O., Arias-Jimenez, J. L., Formiga, F., Roca-Villanueva, B., Cerqueiro-Gonzalez, J. M., Davila-Ramos, M. F., Sanchez-Marteles, M., & Montero-Perez-Barquero, M. (2014, Oct). Troponin T in acute heart failure: clinical implications and prognosis in the Spanish National Registry on Heart Failure. *Eur J Intern Med*, 25(8), 739-744. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.08.005>
- Hammarsten, O., Mair, J., Mockel, M., Lindahl, B., & Jaffe, A. S. (2018, Dec). Possible mechanisms behind cardiac troponin elevations. *Biomarkers*, 23(8), 725-734. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1490969>
- Harrison, N., Favot, M., & Levy, P. (2019, Feb). The Role of Troponin for Acute Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*, 16(1), 21-31. <https://doi.org/10.1007/s11897-019-0420-5>
- Hessel, M. H., Atsma, D. E., van der Valk, E. J., Bax, W. H., Schaliij, M. J., & van der Laarse, A. (2008, Mar). Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch*, 455(6), 979-986. <https://doi.org/10.1007/s00424-007-0354-8>
- Heywood, J. T., Fonarow, G. C., Costanzo, M. R., Mathur, V. S., Wigneswaran, J. R., Wynne, J., Committee, A. S. A., & Investigators. (2007, Aug). High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail*, 13(6), 422-430. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.03.011>
- Hickman, P. E., Potter, J. M., Aroney, C., Koerbin, G., Southcott, E., Wu, A. H., & Roberts, M. S. (2010, Mar). Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta*, 411(5-6), 318-323. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.12.009>
- Hillege, H. L., Nitsch, D., Pfeffer, M. A., Swedberg, K., McMurray, J. J., Yusuf, S., Granger, C. B., Michelson, E. L., Ostergren, J., Cornel, J. H., de Zeeuw, D., Pocock, S., van Veldhuisen, D. J., Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in, M., & Morbidity, I. (2006, Feb 7). Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*, 113(5), 671-678. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580506>
- Hollenberg, S. M., Warner Stevenson, L., Ahmad, T., Amin, V. J., Bozkurt, B., Butler, J., Davis, L. L., Drazner, M. H., Kirkpatrick, J. N., Peterson, P. N., Reed, B. N., Roy, C. L., & Storrow, A. B. (2019, Oct 15). 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*, 74(15), 1966-2011. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.001>
- Holstiege, J., Akmatov, M. K., Steffen, A., & Bätzing, J. (2018). *Prävalenz der Herzinsuffizienz – bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten*. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Retrieved 03-04-2022 from <https://doi.org/10.20364/VA-18.09>

- Horwich, T. B., Patel, J., MacLellan, W. R., & Fonarow, G. C. (2003, Aug 19). Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*, *108*(7), 833-838. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000084543.79097.34>
- Hudson, M. P., O'Connor, C. M., Gattis, W. A., Tasissa, G., Hasselblad, V., Holleman, C. M., Gaulden, L. H., Sedor, F., & Ohman, E. M. (2004, Mar). Implications of elevated cardiac troponin T in ambulatory patients with heart failure: a prospective analysis. *Am Heart J*, *147*(3), 546-552. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.10.014>
- Ilva, T., Lassus, J., Siirila-Waris, K., Melin, J., Peuhkurinen, K., Pulkki, K., Nieminen, M. S., Mustonen, H., Porela, P., & Harjola, V. P. (2008, Aug). Clinical significance of cardiac troponins I and T in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*, *10*(8), 772-779. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.06.009>
- Inker, L. A., Astor, B. C., Fox, C. H., Isakova, T., Lash, J. P., Peralta, C. A., Kurella Tamura, M., & Feldman, H. I. (2014, May). KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*, *63*(5), 713-735. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.416>
- Jacob, J., Roset, A., Miro, O., Alquezar, A., Herrero, P., Martin-Sanchez, F. J., Mockel, M., Muller, C., Llorens, P., & Group, I.-S. R. (2017, May - Jun). EAHFE - TROPICA2 study. Prognostic value of troponin in patients with acute heart failure treated in Spanish hospital emergency departments. *Biomarkers*, *22*(3-4), 337-344. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2016.1265006>
- Jacobs, L. H., van de Kerkhof, J., Mingels, A. M., Kleijnen, V. W., van der Sande, F. M., Wodzig, W. K., Kooman, J. P., & van Dieijen-Visser, M. P. (2009, Jul). Haemodialysis patients longitudinally assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and cardiac troponin I assays. *Ann Clin Biochem*, *46*(Pt 4), 283-290. <https://doi.org/10.1258/acb.2009.008197>
- Katrakha, I. A., & Katrukha, A. G. (2021, Jan 8). Myocardial Injury and the Release of Troponins I and T in the Blood of Patients. *Clin Chem*, *67*(1), 124-130. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa281>
- Kaye, D., Pimental, D., Prasad, S., Maki, T., Berger, H. J., McNeil, P. L., Smith, T. W., & Kelly, R. A. (1996, Jan 15). Role of transiently altered sarcolemmal membrane permeability and basic fibroblast growth factor release in the hypertrophic response of adult rat ventricular myocytes to increased mechanical activity in vitro. *J Clin Invest*, *97*(2), 281-291. <https://doi.org/10.1172/JCI118414>
- Khan, M. S., Sreenivasan, J., Lateef, N., Abougergi, M. S., Greene, S. J., Ahmad, T., Anker, S. D., Fonarow, G. C., & Butler, J. (2021, Apr). Trends in 30- and 90-Day Readmission Rates for Heart Failure. *Circ Heart Fail*, *14*(4), e008335. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008335>
- Khan, N. A., Hemmelgarn, B. R., Tonelli, M., Thompson, C. R., & Levin, A. (2005, Nov 15). Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with

- end-stage renal disease: a meta-analysis. *Circulation*, 112(20), 3088-3096.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.560128>
- Kociol, R. D., Hammill, B. G., Fonarow, G. C., Klaskala, W., Mills, R. M., Hernandez, A. F., & Curtis, L. H. (2010, Nov). Generalizability and longitudinal outcomes of a national heart failure clinical registry: Comparison of Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) and non-ADHERE Medicare beneficiaries. *Am Heart J*, 160(5), 885-892.
<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.07.020>
- Kociol, R. D., Pang, P. S., Gheorghiade, M., Fonarow, G. C., O'Connor, C. M., & Felker, G. M. (2010, Sep 28). Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*, 56(14), 1071-1078.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.06.016>
- Kraus, D., von Jeinsen, B., Tzikas, S., Palapies, L., Zeller, T., Bickel, C., Fette, G., Lackner, K. J., Drechsler, C., Neumann, J. T., Baldus, S., Blankenberg, S., Munzel, T., Wanner, C., Zeiher, A. M., & Keller, T. (2018, Oct 2). Cardiac Troponins for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc*, 7(19), e008032.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008032>
- Krumholz, H. M., Merrill, A. R., Schone, E. M., Schreiner, G. C., Chen, J., Bradley, E. H., Wang, Y., Wang, Y., Lin, Z., Straube, B. M., Rapp, M. T., Normand, S. L., & Drye, E. E. (2009, Sep). Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2(5), 407-413.
<https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.883256>
- Kurmani, S., & Squire, I. (2017, Oct). Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep*, 14(5), 385-392.
<https://doi.org/10.1007/s11897-017-0351-y>
- La Vecchia, L., Mezzena, G., Ometto, R., Finocchi, G., Bedogni, F., Soffiati, G., & Vincenzi, M. (1997, Jul 1). Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol*, 80(1), 88-90.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9205029>
- Lassus, J., Gayat, E., Mueller, C., Peacock, W. F., Spinar, J., Harjola, V. P., van Kimmenade, R., Pathak, A., Mueller, T., Disomma, S., Metra, M., Pascual-Figal, D., Laribi, S., Logeart, D., Noura, S., Sato, N., Potocki, M., Parenica, J., Collet, C., Cohen-Solal, A., Januzzi, J. L., Jr., Mebazaa, A., & Network, G. (2013, Oct 3). Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol*, 168(3), 2186-2194.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.228>
- 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., & Val-He, F. T. I. (2007, Sep 11). Prognostic value of very low plasma concentrations of

- troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation*, 116(11), 1242-1249. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655076>
- Le Corvoisier, P., Bastuji-Garin, S., Renaud, B., Mahe, I., Bergmann, J. F., Perchet, H., Paillaud, E., Mottier, D., & Montagne, O. (2015, Mar). Functional status and co-morbidities are associated with in-hospital mortality among older patients with acute decompensated heart failure: a multicentre prospective cohort study. *Age Ageing*, 44(2), 225-231. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu144>
- Ledwoch, J., Krauth, A., Kraxenberger, J., Schneider, A., Leidgschwendner, K., Schneider, V., Muller, A., Laugwitz, K. L., Kupatt, C., & Martens, E. (2022, Jan). Accuracy of high-sensitive troponin depending on renal function for clinical outcome prediction in patients with acute heart failure. *Heart Vessels*, 37(1), 69-76. <https://doi.org/10.1007/s00380-021-01890-3>
- Lee, D. S., & Ezekowitz, J. A. (2014, Mar). Risk stratification in acute heart failure. *Can J Cardiol*, 30(3), 312-319. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.01.001>
- Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F., 3rd, Feldman, H. I., Kusek, J. W., Eggers, P., Van Lente, F., Greene, T., Coresh, J., & Ckd, E. P. I. (2009, May 5). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 150(9), 604-612. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
- Li, D., Keffer, J., Corry, K., Vazquez, M., & Jialal, I. (1995, Aug). Nonspecific elevation of troponin T levels in patients with chronic renal failure. *Clin Biochem*, 28(4), 474-477. [https://doi.org/10.1016/0009-9120\(95\)00027-7](https://doi.org/10.1016/0009-9120(95)00027-7)
- Lindner, G., Pfortmueller, C. A., Braun, C. T., & Exadaktylos, A. K. (2014, Apr). Non-acute myocardial infarction-related causes of elevated high-sensitive troponin T in the emergency room: a cross-sectional analysis. *Intern Emerg Med*, 9(3), 335-339. <https://doi.org/10.1007/s11739-013-1030-y>
- Llorens, P., Javaloyes, P., Martin-Sanchez, F. J., Jacob, J., Herrero-Puente, P., Gil, V., Garrido, J. M., Salvo, E., Fuentes, M., Alonso, H., Richard, F., Lucas, F. J., Bueno, H., Parissis, J., Muller, C. E., Miro, O., & Group, I.-S. R. (2018, Oct). Time trends in characteristics, clinical course, and outcomes of 13,791 patients with acute heart failure. *Clin Res Cardiol*, 107(10), 897-913. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1261-z>
- Logeart, D., Beyne, P., Cusson, C., Tokmakova, M., Leban, M., Guiti, C., Bourgoin, P., & Solal, A. C. (2001, Feb). Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. *Am Heart J*, 141(2), 247-253. <https://doi.org/10.1067/mhj.2001.111767>
- Logeart, D., Thabut, G., Jourdain, P., Chavelas, C., Beyne, P., Beauvais, F., Bouvier, E., & Solal, A. C. (2004, Feb 18). Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 43(4), 635-641. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.044>

- Maggioni, A. P., Dahlstrom, U., Filippatos, G., Chioncel, O., Crespo Leiro, M., Drozd, J., Fruhwald, F., Gullestad, L., Logeart, D., Fabbri, G., Urso, R., Metra, M., Parissis, J., Persson, H., Ponikowski, P., Rauchhaus, M., Voors, A. A., Nielsen, O. W., Zannad, F., Tavazzi, L., & Heart Failure Association of the European Society of, C. (2013, Jul). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*, 15(7), 808-817. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft050>
- Mair, J., Lindahl, B., Hammarsten, O., Muller, C., Giannitsis, E., Huber, K., Mockel, M., Plebani, M., Thygesen, K., & Jaffe, A. S. (2018, Sep). How is cardiac troponin released from injured myocardium? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 7(6), 553-560. <https://doi.org/10.1177/2048872617748553>
- McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Bohm, M., Burri, H., Butler, J., Celutkiene, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., Lam, C. S. P., Lyon, A. R., McMurray, J. J. V., Mebazaa, A., Mindham, R., Muneretto, C., Francesco Piepoli, M., Price, S., Rosano, G. M. C., Ruschitzka, F., Kathrine Skibelund, A., & Group, E. S. C. S. D. (2021, Sep 21). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 42(36), 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- 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. (2007, Aug). 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(8), 776-786. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2007.05.007>
- Michos, E. D., Wilson, L. M., Yeh, H. C., Berger, Z., Suarez-Cuervo, C., Stacy, S. R., & Bass, E. B. (2014, Oct 7). Prognostic value of cardiac troponin in patients with chronic kidney disease without suspected acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 161(7), 491-501. <https://doi.org/10.7326/M14-0743>
- Miller-Hodges, E., Anand, A., Shah, A. S. V., Chapman, A. R., Gallacher, P., Lee, K. K., Farrah, T., Halbesma, N., Blackmur, J. P., Newby, D. E., Mills, N. L., & Dhaun, N. (2018, Jan 30). High-Sensitivity Cardiac Troponin and the Risk Stratification of Patients With Renal Impairment Presenting With Suspected Acute Coronary Syndrome. *Circulation*, 137(5), 425-435. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030320>
- Mingels, A. M., Cardinaels, E. P., Broers, N. J., van Sleuwen, A., Streng, A. S., van Dieijen-Visser, M. P., Kooman, J. P., & Bekers, O. (2017, Mar). Cardiac Troponin T: Smaller Molecules in Patients with End-Stage Renal Disease than after Onset of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem*, 63(3), 683-690. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.261644>
- Missov, E., Calzolari, C., & Pau, B. (1997, Nov 4). Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation*, 96(9), 2953-2958. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.9.2953>

- Mosterd, A., & Hoes, A. W. (2007, Sep). Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 93(9), 1137-1146. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.025270>
- Muslimovic, A., Friden, V., Tenstad, O., Starnberg, K., Nystrom, S., Wesen, E., Esbjorner, E. K., Granholm, K., Lindahl, B., & Hammarsten, O. (2020, Apr 22). The Liver and Kidneys mediate clearance of cardiac troponin in the rat. *Sci Rep*, 10(1), 6791. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63744-8>
- Neumann, T., Biermann, J., Erbel, R., Neumann, A., Wasem, J., Ertl, G., & Dietz, R. (2009, Apr). Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int*, 106(16), 269-275. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0269>
- Ng, L. L., Squire, I. B., Jones, D. J. L., Cao, T. H., Chan, D. C. S., Sandhu, J. K., Quinn, P. A., Davies, J. E., Struck, J., Hartmann, O., Bergmann, A., Mebazaa, A., Gayat, E., Arrigo, M., Akiyama, E., Sabti, Z., Lohrmann, J., Twerenbold, R., Herrmann, T., Schumacher, C., Kozhuharov, N., Mueller, C., & Network, G. (2017, Jan 3). Proenkephalin, Renal Dysfunction, and Prognosis in Patients With Acute Heart Failure: A GREAT Network Study. *J Am Coll Cardiol*, 69(1), 56-69. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.038>
- 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 Survey, I., & Heart Failure Association, E. S. o. C. (2006, Nov). EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*, 27(22), 2725-2736. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl193>
- Nohria, A., Tsang, S. W., Fang, J. C., Lewis, E. F., Jarcho, J. A., Mudge, G. H., & Stevenson, L. W. (2003, May 21). Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 41(10), 1797-1804. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00309-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00309-7)
- O'Connor, C. M., Abraham, W. T., Albert, N. M., Clare, R., Gattis Stough, W., Gheorghiade, M., Greenberg, B. H., Yancy, C. W., Young, J. B., & Fonarow, G. C. (2008, Oct). Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J*, 156(4), 662-673. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.04.030>
- O'Connor, C. M., Fiuzat, M., Lombardi, C., Fujita, K., Jia, G., Davison, B. A., Cleland, J., Bloomfield, D., Dittrich, H. C., Delucca, P., Givertz, M. M., Mansoor, G., Ponikowski, P., Teerlink, J. R., Voors, A. A., Massie, B. M., Cotter, G., & Metra, M. (2011, Nov). Impact of serial troponin release on outcomes in patients with acute heart failure: analysis from the PROTECT pilot study. *Circ Heart Fail*, 4(6), 724-732. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961581>
- Palazzuoli, A., Masson, S., Ronco, C., & Maisel, A. (2014, Mar). Clinical relevance of biomarkers in heart failure and cardiorenal syndrome: the role of natriuretic

peptides and troponin. *Heart Fail Rev*, 19(2), 267-284.
<https://doi.org/10.1007/s10741-013-9391-x>

- Pandey, A., Golwala, H., Sheng, S., DeVore, A. D., Hernandez, A. F., Bhatt, D. L., Heidenreich, P. A., Yancy, C. W., de Lemos, J. A., & Fonarow, G. C. (2017, Feb 1). Factors Associated With and Prognostic Implications of Cardiac Troponin Elevation in Decompensated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Findings From the American Heart Association Get With The Guidelines-Heart Failure Program. *JAMA Cardiol*, 2(2), 136-145.
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4726>
- Pang, P. S., Fermann, G. J., Hunter, B. R., Levy, P. D., Lane, K. A., Li, X., Cole, M., & Collins, S. P. (2019, Jul). TACIT (High Sensitivity Troponin T Rules Out Acute Cardiac Insufficiency Trial). *Circ Heart Fail*, 12(7), e005931.
<https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.005931>
- Pang, P. S., Teerlink, J. R., Voors, A. A., Ponikowski, P., Greenberg, B. H., Filippatos, G., Felker, G. M., Davison, B. A., Cotter, G., Kriger, J., Prescott, M. F., Hua, T. A., Severin, T., & Metra, M. (2016, Jul). Use of High-Sensitivity Troponin T to Identify Patients With Acute Heart Failure at Lower Risk for Adverse Outcomes: An Exploratory Analysis From the RELAX-AHF Trial. *JACC Heart Fail*, 4(7), 591-599. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.02.009>
- Parikh, R. H., Seliger, S. L., & deFilippi, C. R. (2015, Mar). Use and interpretation of high sensitivity cardiac troponins in patients with chronic kidney disease with and without acute myocardial infarction. *Clin Biochem*, 48(4-5), 247-253.
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.01.004>
- Parissis, J. T., Ikonomidis, I., Rafouli-Stergiou, P., Mebazaa, A., Delgado, J., Farmakis, D., Vilas-Boas, F., Paraskevaidis, I., Anastasiou-Nana, M., & Follath, F. (2011, Jan). Clinical characteristics and predictors of in-hospital mortality in acute heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*, 107(1), 79-84. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.08.044>
- Parissis, J. T., Papadakis, J., Kadoglou, N. P., Varounis, C., Psarogiannakopoulos, P., Rafouli-Stergiou, P., Ikonomidis, I., Paraskevaidis, I., Dimopoulou, I., Zerva, A., Dima, K., Anastasiou-Nana, M., & Filippatos, G. (2013, Oct 9). Prognostic value of high sensitivity troponin T in patients with acutely decompensated heart failure and non-detectable conventional troponin T levels. *Int J Cardiol*, 168(4), 3609-3612. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.05.056>
- Park, K. C., Gaze, D. C., Collinson, P. O., & Marber, M. S. (2017, Dec 1). Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease. *Cardiovasc Res*, 113(14), 1708-1718. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx183>
- Pascual-Figal, D. A., Caballero, L., Sanchez-Mas, J., & Lax, A. (2013, Jul). Prognostic markers for acute heart failure. *Expert Opin Med Diagn*, 7(4), 379-392.
<https://doi.org/10.1517/17530059.2013.814638>
- 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.

- (2012, Jun). Highly sensitive troponin T for risk stratification of acutely destabilized heart failure. *Am Heart J*, 163(6), 1002-1010. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.03.015>
- Peacock, W. F. t., De Marco, T., Fonarow, G. C., Diercks, D., Wynne, J., Apple, F. S., Wu, A. H., & Investigators, A. (2008, May 15). Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med*, 358(20), 2117-2126. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706824>
- Perna, E. R., Aspromonte, N., Cimbaro Canella, J. P., Di Tano, G., Macin, S. M., Feola, M., Coronel, M. L., Milani, L., Parras, J. I., Milli, M., Garcia, E. H., & Valle, R. (2012, Nov). Minor myocardial damage is a prevalent condition in patients with acute heart failure syndromes and preserved systolic function with long-term prognostic implications: a report from the CIAST-HF (Collaborative Italo-Argentinean Study on cardiac Troponin T in Heart Failure) study. *J Card Fail*, 18(11), 822-830. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2012.10.008>
- Perna, E. R., Macin, S. M., Cimbaro Canella, J. P., Alvarenga, P. M., Pantich, R. E., Rios, N. G., Cialzeta, J. R., Farias, E. F., Badaracco, J. R., Brizuela, M., Jantus, E., & Missov, E. D. (2004, Mar). High levels of troponin T are associated with ventricular remodeling and adverse in-hospital outcome in heart failure. *Med Sci Monit*, 10(3), CR90-95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14976458>
- 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. (2005, Mar 18). 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(2), 253-261. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.01.017>
- Perna, E. R., Macin, S. M., Cimbaro Canella, J. P., Szyszko, A., Franciosi, V., Vargas Morales, W., Bayol, A. P., Kriskovich, J. O., Medina, F., Gonzalez Arjol, B., & Brizuela, M. (2006, Oct). Importance of early combined N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin T measurements for long-term risk stratification of patients with decompensated heart failure. *J Heart Lung Transplant*, 25(10), 1230-1240. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2006.08.004>
- Piper, H. M., Schwartz, P., Spahr, R., Hutter, J. F., & Spieckermann, P. G. (1984, Apr). Early enzyme release from myocardial cells is not due to irreversible cell damage. *J Mol Cell Cardiol*, 16(4), 385-388. [https://doi.org/10.1016/s0022-2828\(84\)80609-4](https://doi.org/10.1016/s0022-2828(84)80609-4)
- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., Gonzalez-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., van der Meer, P., & Group, E. S. C. S. D. (2016, Jul 14). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart

- Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 37(27), 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- Ronco, C., Bellasi, A., & Di Lullo, L. (2018, Sep). Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis*, 25(5), 382-390. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.08.004>
- Roset, A., Jacob, J., Herrero-Puente, P., Alquezar, A., Martin-Sanchez, F. J., Llorens, P., Gil, V., Cabello, I., Richard, F., Garrido, J. M., Gil, C., Llauger, L., Wussler, D., Mueller, C., Miro, O., & Group, I.-S. R. (2020, Jun). High-sensitivity cardiac troponin T 30 days all-cause mortality in patients with acute heart failure. A Propensity Score-Matching Analysis Based on the EAHFE Registry. TROPICA4 Study. *Eur J Clin Invest*, 50(6), e13248. <https://doi.org/10.1111/eci.13248>
- Ross, R. S., & Borg, T. K. (2001, Jun 8). Integrins and the myocardium. *Circ Res*, 88(11), 1112-1119. <https://doi.org/10.1161/hh1101.091862>
- Rossi, J. S., Flaherty, J. D., Fonarow, G. C., Nunez, E., Gattis Stough, W., Abraham, W. T., Albert, N. M., Greenberg, B. H., O'Connor, C. M., Yancy, C. W., Young, J. B., Davidson, C. J., & Gheorghiade, M. (2008, Dec). Influence of coronary artery disease and coronary revascularization status on outcomes in patients with acute heart failure syndromes: a report from OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure). *Eur J Heart Fail*, 10(12), 1215-1223. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.09.009>
- Rudiger, A., Harjola, V. P., Muller, A., Mattila, E., Saila, P., Nieminen, M., & Follath, F. (2005, Jun). Acute heart failure: clinical presentation, one-year mortality and prognostic factors. *Eur J Heart Fail*, 7(4), 662-670. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2005.01.014>
- Schefold, J. C., Filippatos, G., Hasenfuss, G., Anker, S. D., & von Haehling, S. (2016, Oct). Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol*, 12(10), 610-623. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.113>
- Scheven, L., de Jong, P. E., Hillege, H. L., Lambers Heerspink, H. J., van Pelt, L. J., Kootstra, J. E., Bakker, S. J., Gansevoort, R. T., & group, P. s. (2012, Sep). High-sensitive troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide are associated with cardiovascular events despite the cross-sectional association with albuminuria and glomerular filtration rate. *Eur Heart J*, 33(18), 2272-2281. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs163>
- Schwartz, P., Piper, H. M., Spahr, R., & Spieckermann, P. G. (1984, Jun). Ultrastructure of cultured adult myocardial cells during anoxia and reoxygenation. *Am J Pathol*, 115(3), 349-361. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6731585>
- Sinnenberg, L., & Givertz, M. M. (2020, Feb). Acute heart failure. *Trends Cardiovasc Med*, 30(2), 104-112. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.03.007>

- Storrow, A. B., Jenkins, C. A., Self, W. H., Alexander, P. T., Barrett, T. W., Han, J. H., McNaughton, C. D., Heavrin, B. S., Gheorghide, M., & Collins, S. P. (2014, Jun). The burden of acute heart failure on U.S. emergency departments. *JACC Heart Fail*, 2(3), 269-277. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.01.006>
- Sundstrom, J., Ingelsson, E., Berglund, L., Zethelius, B., Lind, L., Venge, P., & Arnlov, J. (2009, Apr). Cardiac troponin-I and risk of heart failure: a community-based cohort study. *Eur Heart J*, 30(7), 773-781. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp047>
- Taniguchi, R., Sato, Y., Yamada, T., Ooba, M., Higuchi, H., Matsumori, A., Kimura, T., & Kita, T. (2004, Dec). Combined measurements of cardiac troponin T and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *Circ J*, 68(12), 1160-1164. <https://doi.org/10.1253/circj.68.1160>
- Thawabi, M., Hawatmeh, A., Studyvin, S., Habib, H., Shamoon, F., & Cohen, M. (2017, Aug). Cardiac troponin and outcome in decompensated heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Diagn Ther*, 7(4), 359-366. <https://doi.org/10.21037/cdt.2017.03.17>
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., White, H. D., & Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology /American College of Cardiology /American Heart Association /World Heart Federation Task Force for the Universal Definition of Myocardial, I. (2018, Oct 30). Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*, 72(18), 2231-2264. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>
- Twerenbold, R., Wildi, K., Jaeger, C., Gimenez, M. R., Reiter, M., Reichlin, T., Walukiewicz, A., Gugala, M., Krivoshei, L., Marti, N., Moreno Weidmann, Z., Hillinger, P., Puelacher, C., Rentsch, K., Honegger, U., Schumacher, C., Zurbriggen, F., Freese, M., Stelzig, C., Campodarve, I., Bassetti, S., Osswald, S., & Mueller, C. (2015, Jun 9). Optimal Cutoff Levels of More Sensitive Cardiac Troponin Assays for the Early Diagnosis of Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation*, 131(23), 2041-2050. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014245>
- van Riet, E. E., Hoes, A. W., Wagenaar, K. P., Limburg, A., Landman, M. A., & Rutten, F. H. (2016, Mar). Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*, 18(3), 242-252. <https://doi.org/10.1002/ejhf.483>
- Virani, S. S., Alonso, A., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M. S. V., Ferguson, J. F., Fornage, M., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Kwan, T. W., Lackland, D. T., Lewis, T. T., Lichtman, J. H., Longenecker, C. T., Loop, M. S., Lutsey, P. L., Martin, S. S., Matsushita, K., Moran, A. E., Mussolino, M. E., Perak, A. M., Rosamond, W. D., Roth, G. A., Sampson, U. K. A., Satou, G. M., Schroeder, E. B., Shah, S. H., Shay, C. M., Spartano, N. L., Stokes, A., Tirschwell, D. L., VanWagner, L. B., Tsao, C. W., American Heart Association Council on, E., Prevention Statistics, C., & Stroke

- Statistics, S. (2020, Mar 3). Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 141(9), e139-e596. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>
- Weil, B. R., Suzuki, G., Young, R. F., Iyer, V., & Canty, J. M., Jr. (2018, Jun 26). Troponin Release and Reversible Left Ventricular Dysfunction After Transient Pressure Overload. *J Am Coll Cardiol*, 71(25), 2906-2916. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.029>
- Weil, B. R., Young, R. F., Shen, X., Suzuki, G., Qu, J., Malhotra, S., & Canty, J. M., Jr. (2017, Apr). Brief Myocardial Ischemia Produces Cardiac Troponin I Release and Focal Myocyte Apoptosis in the Absence of Pathological Infarction in Swine. *JACC Basic Transl Sci*, 2(2), 105-114. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2017.01.006>
- Wettersten, N., & Maisel, A. (2015, Oct). Role of Cardiac Troponin Levels in Acute Heart Failure. *Card Fail Rev*, 1(2), 102-106. <https://doi.org/10.15420/cfr.2015.1.2.102>
- White, H. D. (2011, Jun 14). Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol*, 57(24), 2406-2408. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.029>
- Xue, Y., Clopton, P., Peacock, W. F., & Maisel, A. S. (2011, Jan). Serial changes in high-sensitive troponin I predict outcome in patients with decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*, 13(1), 37-42. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq210>
- Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Jr., Drazner, M. H., Fonarow, G. C., Geraci, S. A., Horwich, T., Januzzi, J. L., Johnson, M. R., Kasper, E. K., Levy, W. C., Masoudi, F. A., McBride, P. E., McMurray, J. J., Mitchell, J. E., Peterson, P. N., Riegel, B., Sam, F., Stevenson, L. W., Tang, W. H., Tsai, E. J., Wilkoff, B. L., & American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice, G. (2013, Oct 15). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*, 128(16), e240-327. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829e8776>
- You, J. J., Austin, P. C., Alter, D. A., Ko, D. T., & Tu, J. V. (2007, Apr). Relation between cardiac troponin I and mortality in acute decompensated heart failure. *Am Heart J*, 153(4), 462-470. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.01.027>
- Yousufuddin, M., Abdalrhim, A. D., Wang, Z., & Murad, M. H. (2016, Jun). Cardiac troponin in patients hospitalized with acute decompensated heart failure: A systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med*, 11(6), 446-454. <https://doi.org/10.1002/jhm.2558>
- Zelt, J. G. E., Liu, P. P., Erthal, F., deKemp, R. A., Wells, G., O'Meara, E., Garrard, L., Beanlands, R. S. B., & Mielniczuk, L. M. (2017, Nov). N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Cardiac Troponin T Levels Are Related to the Extent of Hibernating Myocardium in Patients With Ischemic Heart

Failure. *Can J Cardiol*, 33(11), 1478-1488.
<https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.06.012>

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich im Rahmen meiner Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt dabei Herrn Prof. Dr. med. Christian Kupatt und Herrn Dr. med. Jakob Ledwoch für die Bereitstellung des Themas, die umfassende Betreuung und den fachlichen Austausch. Von dieser Zusammenarbeit hat nicht nur meine Ausarbeitung maßgeblich profitiert, ich durfte auch viel für mein weiteres Berufsleben lernen.

Auch meinem Mentor Herrn Dr. med. Michael Heider möchte ich für seine stete Hilfsbereitschaft danken.

Außerdem möchte ich mich bei den Mitarbeitern aus der Kardiologie am Klinikum rechts der Isar bedanken, die ich mich bei der Umsetzung meines Dissertationsprojektes geduldig unterstützt haben.

Meiner Familie und meinen Freunden möchte ich meinen herzlichsten Dank dafür aussprechen, dass sie stets ein offenes Ohr für alle meine Sorgen und Nöte hatten und mir mit viel Verständnis zur Seite standen.

Publikationsliste

Es wurde ein zugehöriges Paper veröffentlicht.

Titel: Accuracy of high-sensitive troponin depending on renal function for clinical outcome prediction in patients with acute heart failure

Autoren: Ledwoch, J., Krauth, A., Kraxenberger, J., Schneider, A., Leidgschwendner, K., Schneider, V., Müller, A., Laugwitz, K. L., Kupatt, C., & Martens, E.

Publikationsjahr: 2022 (Januar)

Publikationsort: Heart and Vessels, 37(1), 69-76

DOI: 10.1007/s00380-021-01890-3