Die diagnostische Wertigkeit von Copeptin in einer dualen Markerstrategie mit hochsensitiv gemessenem Troponin bei Patienten mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom - eine Metaanalyse

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Schneiders, Martin
aus Stolberg (Rheinland)
Gießen 2019

Aus der Abteilung für Kardiologie unter der Leitung von Prof. Dr. Hamm
Aus dem Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen
und ihres Fachbereichs Medizin.

Gutachter: Prof. Dr. med. Christoph Liebetrau

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Günther

Tag der Disputation: 08.06.2020

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 Definition des ACS und des Myokardinfarktes 2

1.2 Pathophysiologie 2

1.3 Epidemiologie 4

1.4 Diagnostik bei Verdacht auf ACS 5

1.4.1 Anamnese und Symptomatik 5

1.4.2 Elektrokardiogramm 7

1.4.3 Bildgebung 7

1.4.4 Biomarker in der Diagnostik 8

1.4.5 Hochsensitiv gemessenes kardiales Troponin 11

1.4.6 Copeptin 13

1.5 Therapie 15

1.5.1 Pharmakologische Therapie 16

1.5.2 Interventionelle Therapie 16

1.5.3 Koronararterielle Bypassoperation 17

2 Patienten und Methodik 18

2.1 Studienpopulation 18

2.2 Diagnosealgorithmus und Definition des Myokardinfarktes 19

2.3 Basisparameter 20

2.4 Ein- und Ausschlusskriterien 20

2.5 Labordiagnostik 20

2.5.1 Kardiales Troponin T/I 21

2.5.2 Copeptin 21

2.5.3 Anwendung der dualen Markerstrategie aus hs-cTn/Copeptin 22

2.6 Datenschutz 23

2.7 Statistische Analyse 23

2.8 Subgruppenanalyse 23

2.9 Ziel der Studie 24

3 Ergebnisse 24
3.1 Patientencharakteristika 24
3.1.1 Gesamtkohorte 24
3.1.2 Steno Cardia Studie 25
3.1.3 Bad Nauheim ACS Register 25
3.1.4 Heidelberg ACS Register 26
3.1.5 BIC-8 Studie 26
3.2 Labormessungen und AUROC Analysen 28
3.2.1 Gesamtes Patientenkollektiv 28
3.2.2 Patienten, vorstellig mit Beschwerden innerhalb der ersten sechs Stunden .. 31
3.2.3 Patienten mit hs-cTroponin unter dem Limit of Detection 34
4 Diskussion 37
4.1 Ergebnisse in den einzelnen Studienzentren 37
4.2 Gesamtes Patientenkollektiv 38
4.3 Copeptin in der Gruppe der „early-presenters“ 41
4.4 Copeptin in Patienten mit hs-cTroponin unter dem LoD 43
4.5 Zeitersparnis durch duale Markerstrategie und Ausblick 45
4.6 Schlussfolgerung 46
4.7 Limitationen 46
5 Zusammenfassung 47
6 Summary 48
7 Abbildungsverzeichnis 49
8 Tabellenverzeichnis 49
9 Abkürzungsverzeichnis 50
10 Literaturverzeichnis 51
11 Erklärung zur Dissertation 59
12 Danksagung 60

1 Einleitung

Das akute Koronarsyndrom (ACS, acute coronary syndrome) ist in Deutschland eine der häufigsten Todesursachen, sein Ausschluss eine Herausforderung trotz moderner Notfallmedizin (1).

In der laborchemischen ACS-Diagnostik ist die Bestimmung der kardialen Troponine T und I (hs-cTroponin, hs-cTn) der Goldstandard (2). Eine leitliniengerechte Diagnostik ist durch die serielle Bestimmung der kardialen Troponine zum Zeitpunkt der Aufnahme und je nach Algorithmus nach einer bzw. drei Stunde(n) nach Aufnahme gewährleistet (2). Die Notwendigkeit der mehrmaligen Bestimmung von Troponin ergibt sich zum einen durch die Freisetzungskinetik des Troponins, welche eine diagnostische Lücke, die im Zeitraum von etwa null bis drei Stunden liegt, aufweist (3). Zum anderen existieren mehrere Erkrankungen, die zu einer chronischen Erhöhung der kardialen Troponine oberhalb der 99. Perzentile führen, weshalb eine einmalige Troponin-Analyse mit einem Ergebnis oberhalb dieser Perzentile in der Diskussion steht (4–7).

Will man durch eine einmalige Labordiagnostik bei Aufnahme den sicheren Ausschluss eines akuten Myokardinfarktes erreichen, so empfiehlt sich die sogenannte duale Markerstrategie (3). Hier wird das Copeptin, das C-terminale Ende des Prohormons von Argininvasopressin (AVP oder antidiuretisches Hormon), als relevanter Marker diskutiert (8).

Das Copeptin ist ein neurohumoraler Biomarker, der die endogene Stressreaktion des Körpers widerspiegelt. Während einer myokardialen Ischämie zeichnet sich die Copeptinkonzentration durch einen prompten Anstieg und einen ebenfalls raschen Abfall in den ersten Stunden aus. Womit die diagnostische Lücke des hs-c-Troponins „geschlossen“ werden könnte.

Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach, ob die Analyse von Copeptin im Rahmen einer dualen Markerstrategie mit kardialem Troponin Rückschlüsse auf den frühen und sicheren Ausschluss eines ACS zulässt.

1.1 Definition des ACS und des Myokardinfarktes

Das ACS subsumiert die potenziell lebensbedrohlichen Entitäten der koronaren Herzkrankheit (KHK), zu denen die instabile Angina Pectoris (IAP), der akute Myokardinfarkt (MI) sowie der plötzliche Herztod zählen.

Leitsymptom des ACS ist der retrosternale Thoraxschmerz. Die aktuellen Leitlinien unterteilen den Myokardinfarkt anhand des EKGs in zwei große Kategorien: den MI mit ST-Elevation (STEMI) und den MI ohne ST-Elevation (NSTEMI) (2). Zusätzlich wird labordiagnostisch ein kardiales Troponin (T oder I) bestimmt. Hinsichtlich des diagnostischen Wertes der Sensitivität und Spezifität wird postuliert, dass sich beide herzmuskelspezifischen Troponine nicht unterscheiden (9). Ein Troponinwert oberhalb der 99. Perzentile mit einem Anstieg oder Abfall der Konzentration in einer zweiten oder dritten Bestimmung grenzt die IAP von einem NSTEMI ab (s. Abb. 6).

Einem STEMI liegt häufig eine totale Okklusion der versorgenden Koronararterie zu Grunde, welche eine transmurale Ischämie zur Folge hat. Bei einem NSTEMI hingegen ist ein subtotaler Verschluss pathomorphologisches Korrelat (10). Hier kommt es zu einer Myokardischämie, die auf die inneren Muskelschichten des Herzens beschränkt bleibt. Die instabile AP wird durch Erreichen der myokardialen Ischämieschwelle hervorgerufen, wobei im Gegensatz zu einem MI keine Myokardnekrose auftritt (11).

1.2 Pathophysiologie

Grundlage für das Entstehen eines ACS ist das Vorliegen einer KHK, deren pathophysiologisches Verständnis sich im Laufe der Zeit grundlegend verändert hat (12). Sehr selten kann ein ACS auch durch koronare Spasmen, spontane Koronardissektion oder chronische Gefäßentzündungen hervorgerufen werden (13). In der Vergangenheit ging man davon aus, dass der KHK eine langwierige schrittweise Progredienz einer stenosierenden Plaque zu Grunde liegt. Stand der heutigen Forschung ist, dass rupturierte Plaques, die eine Thrombusbildung nach sich ziehen für das Entstehen von akuten koronaren Stenosen und Okklusionen verantwortlich sind (14). Das Auftreten eines ACS setzt also das Vorliegen kardiovaskulärer Läsionen in Form von atherosklerotischen Gefäßplaques voraus.

Die Genese der Plaques vollzieht sich in folgender Sequenz: Zunächst wandern Makrophagen aus dem Blutstrom in die Gefäßschicht zwischen Tunica intima und Tunica media ein. Diese inkorporieren an Lipoprotein gebundene Cholesterinester und speichern sie in zytoplasmatischen Vakuolen. Die so entstehenden Zellen werden Schaumzellen genannt (12). Es kommt zur Transformation der glatten Muskelzellen zu aktiven, grundsubstanz-synthetisierenden Zellen. Die transformierten Muskelzellen synthetisieren Proteoglykane, Kollagene und elastische Fasern, was zur Hyalinisierung und Fibrosierung der Plaques führt. Im Laufe dieses Prozesses werden darüber hinaus Kalksalze eingelagert, welche eine Ulzeration der Plaques zu Folge haben. Man spricht nun von einer komplizierten Läsion, die das Vollbild der Atherosklerose darstellt (15).

Nach heutigem Verständnis geht man von zwei verschiedenen Extremformen atherosklerotischer Läsionen aus (Tabelle 1): Die stenosierende Form der atherosklerotischen Plaques ist nach intraluminal von einer dicken fibrösen Kappe umgeben und beinhaltet einen relativ kleinen Lipidkern. Sie wächst sklerotisch-kalzifizierend und das stenosierte Gefäß kann nur wenig kompensatorische Dilatation erreichen. Die nicht stenosierende Läsion ist nach intraluminal nur von einer dünnen fibrösen Kappe umgeben und lipidreich. Aufgrund ihres Aufbaus und ihrer dünnen Kappe ist sie rupturgefährdeter als ihr stenosierender Konterpart und das Koronargefäß kann sich am Ort der Läsion kompensatorisch dilatieren (14). Libby und Theroux (2005) wiesen darauf hin, dass die stenosierende Plaque weniger häufig vorkommt als die nicht stenosierende Form (14). Beide Läsionsformen sind das pathomorphologische Korrelat, welches Ausgangspunkt für die Entstehung eines ACS ist. Klinisch manifestiert sich die stenosierende Läsion als Angina pectoris (AP) mit Perfusionsdefekt (s. Tabelle 1).

Akute Myokardinfarkte werden hingegen in überwiegender Häufigkeit von nicht stenosierenden Läsionen verursacht. Dies ist durch eine Ruptur der dünnen fibrotischen Kappe bedingt, was zu einer Freisetzung von thrombogenem Material in Form von Lipiden und anderen inflammatorischen Mediatoren führt. Zu diesen zählen beispielsweise Interferon-γ und Interleukin-1 (15, 13, 16, 17). Der sich so organisierende weiße Thrombus, welcher intraluminal liegt, kann durch Absprengung distal der Stenose im Endstromgebiet einer Koronararterie eine Okklusion verursachen.

Tabelle 1: Läsionstypen und ihre Charakteristika (modifiziert nach Libby und Theroux (14))

Läsionstyp	**Charakteristik**	**Klinische Manifestation**	**Management**
Stenosierend	- geringe Anzahl - fibrotisch - dicke Kappe - wenig kompensatorische Dilatation	Ischämie: - Angina Pectoris - Perfusionsdefekt	Lokale Therapie/ Revaskularisation: - PCI - CABG
Nicht stenosierend	- multiples Auftreten - lipidreich - dünne Kappe - kompensatorische Dilatation möglich	Infarkt	Systemische Therapie: - Einstellung der Risikofaktoren - Medikamentöse Therapie

1.3 Epidemiologie

Der demographische Wandel in westlichen Industrienationen wird immense Auswirkungen auf stationäre Fallzahlen und resultierende Kosten aufweisen. Besonders in der Gruppe der kardiovaskulären Krankheiten wird ein hoher Zuwachs an stationären Fallzahlen prognostiziert. So betrug diese in Deutschland im Jahre 2010 2.681.444 Fälle und wird im Jahre 2040 auf 3.580.707 um schätzungsweise 34% gestiegen sein (18).

Diese Entwicklung zeichnet sich bereits in Studien zur Entwicklung von inzidentellen und prävalenten Myokardinfarktfällen ab.

Laut Berechnungen von Wiesner et al. ist im Jahre 2020 eine Inzidenz von etwa 360.000 Neuerkrankungsfällen jährlich durch Myokardinfarkte zu erwarten. Für dasselbe Jahr werden etwa 1.675.000 prävalente Myokardinfarktfälle vorausberechnet (19).

Die Lebenszeitprävalenz der KHK und des Myokardinfarktes lag 2013 geschlechterabhängig zwischen 4,7% und 9,3% (20). Die Inzidenz des MI in einer Population kann als stellvertretend für die Prävalenz der KHK betrachtet werden (21). Große Bedeutung kommt dem NSTEMI zu, der heute ungefähr 70% aller ACS-Events darstellt (22).

Hamm und Kollegen wiesen darüber hinaus auf einen generellen Trend zur Diagnosestellung des NSTEMI hin, der unter anderem durch Entwicklung immer sensitiverer Troponin-Tests begründet ist (10).
Im Jahre 2015 verstarben laut statistischem Bundesamt 50.948 Bundesbürger an einem MI. Dies entspricht 5,5% aller Todesursachen in der Bundesrepublik Deutschland (23).
Betrachtet man den Verlauf der Mortalität in den letzten 60 Jahren, so stellt man aufgrund der Verbesserung von Diagnostik und der Behandlung eine Reduktion um 80% fest (22, 24, 25).

1.4 Diagnostik bei Verdacht auf ACS

Die Anzahl von über 400.000 Patienten, die jährlich in Deutschland mit Verdacht auf ACS behandelt werden, macht die Notwendigkeit einer akkuraten Diagnostik und Risikostratifizierung deutlich. Die Diagnostik erfordert eine Anamnese und körperliche Untersuchung, ein 12 – Kanal - Elektrokardiogramm (EKG) mit ergänzender Bildgebung und eine laborchemische Bestimmung des hs-cTn.

1.4.1 Anamnese und Symptomatik

Leitsymptom des ACS ist der retrosternale Thoraxschmerz (Stenokardie) in Form einer Angina pectoris (AP), welche von Übelkeit, Schweißausbruch, Schwindel und Atemnot begleitet sein kann. Typisch für die Schmerzen im AP-Anfall ist das Ausstrahlen in das Epigastrium, Hals und Kiefer und linken (rechten) Arm bis hin zu den Fingerspitzen. Zu beachten ist, dass diese typischen Symptome bei bestimmten Patientengruppen z.B. Diabetikern und älteren Patienten fehlen können. Hier manifestiert sich das ACS oft durch unspezifische Symptome, wie Übelkeit, Erbrechen und allgemeinem Schwächegefühl (21, 26–28). Mögliche Differenzialdiagnosen des ACS sind in Tabelle 2 dargestellt.
Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren in der Patientenhistorie werden anamnestisch festgestellt und kardiovaskuläre Risikofaktoren erster und zweiter Ordnung erfasst. Zu den Faktoren erster Ordnung gehören arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Dyslipoproteinämie und eine positive Familienanamnese.

Zu den Faktoren zweiter Ordnung gehören die körperliche Inaktivität, Adipositas, Glukosetoleranzstörung, Gerinnungsstörungen, chronische Entzündungen und metabolische Stoffwechselstörungen.

Die körperliche Untersuchung konzentriert sich vor allem auf die Auskultation von Herz und Lunge. Diese ist von besonderer Bedeutung, um schnell Sekundärkomplikationen des Myokardinfarktes wie Mitralinsuffizienz durch Papillarsehnenabriss, Infarkt-Ventrikelseptumdefekt und kardiogenen Schock mit pulmonalen Rasselgeräuschen zu diagnostizieren und ggf. Differenzialdiagnosen zu erfassen (2, 29). Die Untersuchung des Abdomens und Palpation der peripheren Pulse sowie ein orientierend-neurologischer Status komplettieren die körperliche Untersuchung.

Tabelle 2: Ausgewählte Differenzialdiagnosen des ACS (modifiziert nach Erdmann (30))

Organsystem	**Krankheit**
Kardiovaskuläre Erkrankung	Rhythmusstörungen Perikarditis Myokarditis Aortendissektion Aortenklappenstenose
Pulmonale Erkrankungen	Lungenembolie Pneumothorax Pneumonie
Muskuloskelettale Erkrankungen	Frakturen Erkrankungen der Brustwirbelsäule
Gastrointestinale Erkrankungen	Ösophagusruptur/ Ösophagitis Ulkus/Perforation Akute Pankreatitis Gallenkolik

1.4.2 Elektrokardiogramm

Das 12-Kanal Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) ist zentraler Bestandteil der ACS Diagnostik, da es die wichtige Unterscheidung eines NSTE-ACS von einem STEMI erlaubt, welche für die weitere Therapie maßgeblich ist.

Leitliniengerecht sollte das EKG innerhalb von 10 min nach Aufnahme des Patienten geschrieben und interpretiert werden (26). Weiterhin geben ST-Strecken-Veränderungen oder Q-Wellen-Anomalitäten einen möglichen Hinweis auf den Zeitpunkt des Infarktes, das okkludierte Gefäß und die Größe des Infarktareals sowie die Prognose des Patienten. Insbesondere ist eine spiegelbildliche ST-Strecken-Senkung bei MI mit einer schlechteren Prognose assoziiert (21).

Das EKG kann in mehr als einem Drittel der Fälle bei NSTEMI-Patienten keine Veränderungen aufweisen. Treten Veränderungen auf, so können diese sich als ST-Strecken-Senkung, transiente ST-Hebung oder T-Wellen-Anomalitäten zeigen (2, 31).

Ein STEMI liegt bei persistierender ST-Strecken-Hebung und bei neu aufgetretenem Links- oder Rechtsschenkelblock mit AP vor. Sollte sich in den Standardableitungen kein Hinweis auf eine Myokardischämie finden, so muss das EKG um die Ableitungen V_7-V_9 und V_{3R} und V_{4R} erweitert werden. Diese zusätzlichen Ableitungen dienen der Detektion einer Okklusion des Ramus circumflexus und des Rechtsherzinfarkts (29).

1.4.3 Bildgebung

Die nicht-invasive Bildgebung soll in erster Linie funktionelle und strukturelle Veränderung wie Dysfunktion des Herzmuskels, Zelluntergang und Remodeling im Rahmen einer Myokardischämie darstellen. Von Interesse sind daher die Perfusion, Vitalität der Myozyten, Verdickungen und Bewegung des Myokards und die Erfassung von Fibrosierungen durch Kontrastmittelgabe (21).

Hinsichtlich der funktionellen Bildgebung ist die transthorakale Echokardiographie auf Grund der ubiquitären und einfachen Durchführbarkeit ein routinemäßiges Verfahren in der ACS-Diagnostik (29). Sie ermöglicht die Feststellung von regionalen Hypo- und Akinesien und kann so einen indirekten Hinweis auf Perfusionsstörungen liefern.

Das Bestimmen der Ejektionsfraktion gibt Aufschluss über die linksventrikuläre systolische Funktion des Herzens und kann so einer ersten Abschätzung des individuellen Patientenrisikos dienen. Des Weiteren können wichtige Differentialdiagnosen des ACS wie z.B. Aortenklappenstenose oder Pleuraerguss ausgeschlossen werden.
Aufwändigere Verfahren wie die kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) sind in der Lage die dreidimensionale Anatomie des Herzens genau zu erfassen und so verlässliche Daten bezüglich Funktion und Ejektionsfraktion zu ermitteln (21). Ebenfalls ist eine Charakterisierung des Herzgewebes möglich, die eine Unterscheidung von zurückliegenden Infarkten in Form von Narbengewebe und frischen Infarktarealen durch das late-gadolinium-enhancement ermöglicht (29, 32, 33)
Zudem sei die Myokardszintigraphie erwähnt, die mittels nuklearer Verfahren die Myokardperfusion und die metabolische Aktivität der Myokardzellverbände darstellen kann (34).
Die Koronargefäßanatomie kann mittels kardialer Computertomographie dargestellt werden. Durch die Berechnung des koronaren Kalzium-Scores kann auf das Vorliegen einer KHK geschlossen werden. Die kardiale CT weist insgesamt einen hohen negativen Vorhersagewert für die KHK auf und ist so zum Ausschluss derselben gut geeignet (35).

1.4.4 Biomarker in der Diagnostik

Biomarker spielen neben den bereits genannten Verfahren eine zentrale Rolle in der Diagnostik des ACS. Es werden fortlaufend neue Marker erforscht, die hinsichtlich Sensitivität und Spezifität möglichst optimale Werte erbringen sollen. Neben dem diagnostischen Wert eines Biomarkers ist auch sein möglicher Nutzen für Prognose und Risikostratifizierung zu evaluieren.
Erste Publikationen in der kardialen Biomarkerforschung untersuchten die Kreatinkinase (CK), welche drei Subtypen umfasst: MM, BB und MB. Sie ist ein in jeder Zelle des Organismus vorhandenes Enzym, welches die Regeneration von ATP aus Kreatinphosphat zur Aufgabe hat.

Eine Erhöhung der CK kann hinsichtlich kardialer Ursachen auf einen Myokardinfarkt, eine Myokarditis oder einen kardiogenen Schock hinweisen. Auch extrakardiale Ursachen wie starke muskuläre Beanspruchung sowie Schädigung der Skelettmuskulatur oder Tumorerkrankungen können einen Anstieg der CK zur Folge haben.

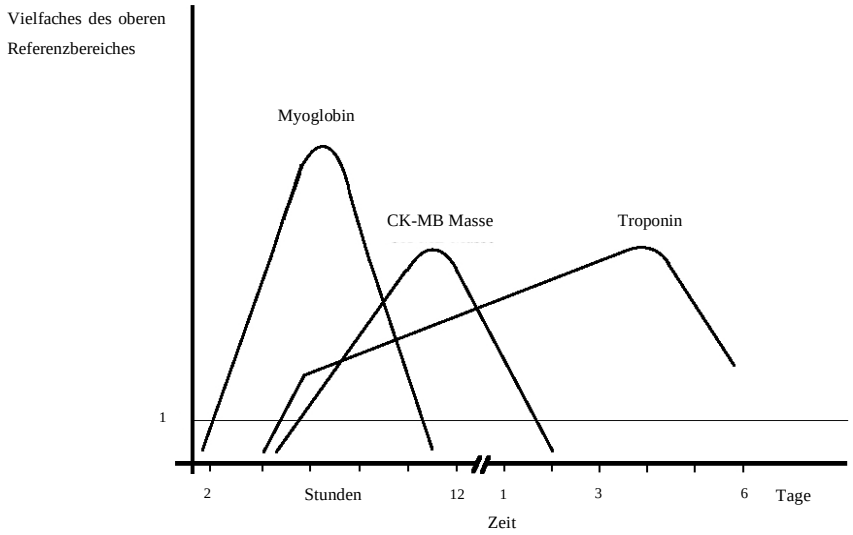


Abbildung 1: Kinetik der kardialen Biomarker (modifiziert nach Hallbach (36))

Eine alleinige Messung der Gesamt - CK ist daher wenig spezifisch für eine Herzmuskelschädigung. Aus diesem Grund wird die wesentlich spezifischere Herzmuskel- oder Hybridform der CK, die CK-MB (CK-Muscle-Brain), zur Beurteilung herangezogen. Ihre höchste Konzentration findet sich im Herzmuskelgewebe und nur kleine Anteile in der Skelettmuskulatur (37). Ein Anstieg bei einem akuten Myokardinfarkt ist bereits in den ersten 4 Stunden detektierbar (Abb. 1), wobei ein Anteil von ≥ 10 % der CK-MB an der Gesamt–CK entscheidend ist (38).

Ist die Bestimmung kardialer Troponine nicht möglich, so stellt die CK-MB die bestmögliche Alternative dar (21). Ein weiterer Marker der kardialen Schädigung ist Myoglobin, welches sich im Zytoplasma von Herz- und Skelettmuskelzellen befindet. Es steigt nach myokardialer Schädigung sehr rasch an, ist jedoch auf Grund des Vorkommens in allen quergestreiften Muskelzellen wenig spezifisch (39, 40).

Basierend auf dem Ansatz mittels Biomarkern Myokardnekrose zu detektieren wurden weitere pathophysiologische Achsen des Myokardinfarktes untersucht, welche auf myokardialem Stress bzw. kardialen Umbauvorgängen und Inflammation basieren (Abb. 2).

Das BNP (Brain-natriuretic-peptide) als myokardialer Stressmarker und das CRP (C-reaktives-Protein) als Biomarker der Inflammation haben sich in diesem Zusammenhang bewährt. Zentrales Prinzip der dualen Markerstrategien in Kombination mit (hs)-cTn zur Diagnostik des ACS wiederum ist es, dass die gemessenen Biomarker komplementäre Achsen der Pathophysiologie abbilden, also sich nicht nur auf den Nachweis einer Zellnekrose stützen. Sie besitzen neben einem diagnostischen ebenfalls einen prognostischen Wert, was Multimarkerstrategien in Kombination mit (hs)-cTn interessant werden lässt (41).

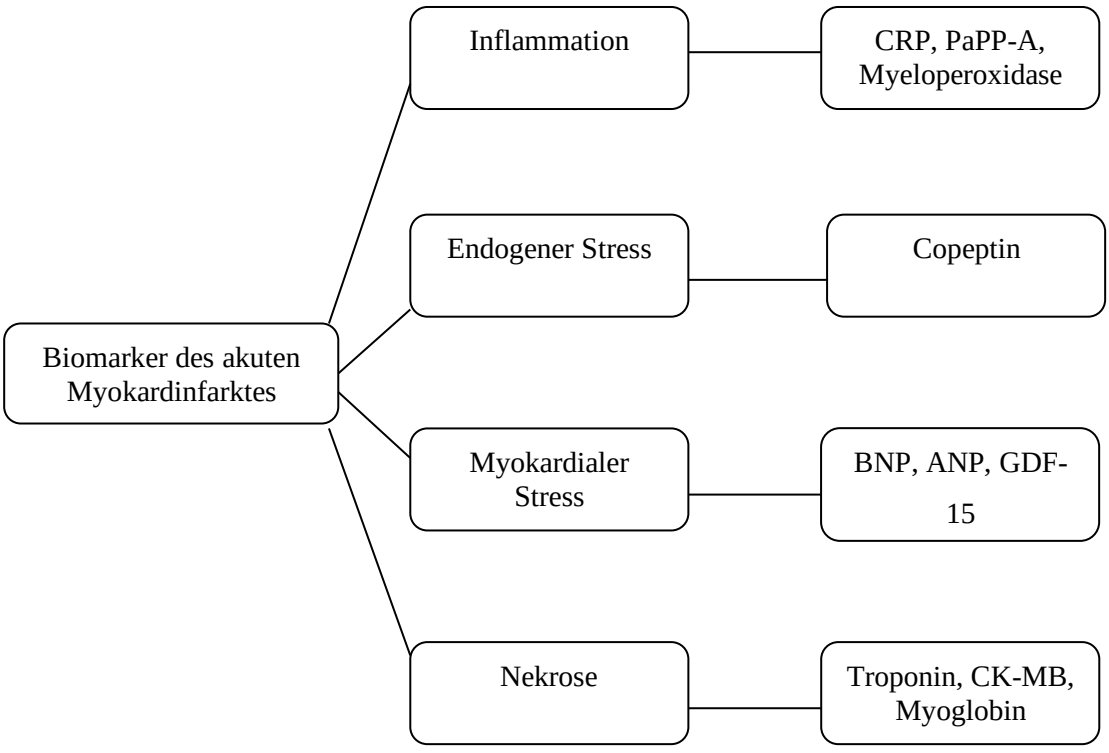


Abbildung 2: Biomarker des akuten Myokardinfarktes

1.4.5 Hochsensitiv gemessenes kardiales Troponin

Bei den kardialen Troponinen (cTn) handelt es sich um Proteinstrukturen der quergestreiften Herzmuskulatur, deren Vorkommen auf das Herz beschränkt ist, was die hohe Spezifität der cTn erklärt. In der Herzmuskelzelle selbst liegen die kardialen Troponine strukturgebunden im kontraktilen Apparat vor, sind aber auch in geringem Maße (6-8%) in gelöster Form im Zytosol zu finden (42, 43).

Der Troponinkomplex besteht aus drei funktionell verschiedenen Komponenten (TnT, TnI, TnC) und bildet eine strukturelle Untereinheit des Aktinfilamentes der quergestreiften Muskulatur (Abb. 3). Die drei Troponinmoleküle sind Regulatorproteine, die kalziumabhängig die Kontraktion der quergestreiften (Herz-) Muskulatur steuern (44).

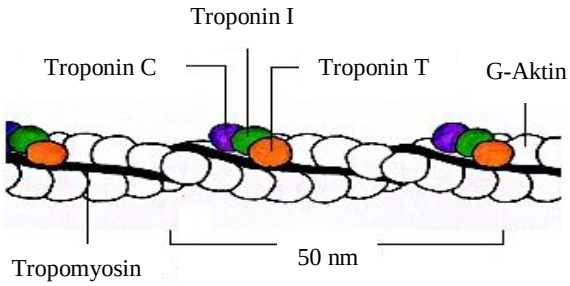


Abbildung 3: Aufbau des Aktinfilamentes der quergestreiften Muskulatur (modifiziert nach Huppelsberg (45))

Bei Schädigung der Myokardzelle wird zunächst das im Zytosol gelöste cTn in die Blutbahn abgegeben (Isoformen T und I), daraufhin erst das gebundene cTn in Form des intakten und degradierten Proteins ausgeschüttet (3). Ein Nachweis des gebundenen kardialen Troponins ist im zirkulierenden Blut erst nach 3 bis 4 Stunden nach Myokardischämie möglich (Abb. 1). Die gelösten Isoformen jedoch können durch die hs-cTn-Tests detektiert werden. Eine Normalisierung des cTn Spiegels kann auf Grund langsamer Proteolyse des kontraktilen Apparates bis zu 2 Wochen dauern.
Die Einführung der hochsensitiven Troponintests als myokardiale Ischämie- und Nekrosedetektion haben die Risikostratifizierung im Rahmen eines ACS grundlegend verbessert (3). In Europa haben sie die nicht hochsensitiven Troponintests weitgehend abgelöst (hs-cTnT, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland in 2010; hs-cTnI, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA in 2013) (3).

Der Grenzwert für cTn liegt bei der 99. Perzentile, gemessen bei gesunden Probanden (21, 3, 41). Zu berücksichtigen ist, dass die 99. Perzentile als oberer Referenzwert in der Diskussion steht, da bis jetzt keine einheitliche Leitlinie zur Definition einer „gesunden“ Referenzpopulation existiert und alternative Grenzwerte wie das Limit of Detection evaluiert werden (4, 46, 6, 7). Die hochsensitiven Troponintests detektieren in ca. 50 - 90% einer gesunden Referenzpopulation die Zirkulation kardialen Troponins im peripheren Blutstrom (3). Die analytische Ungenauigkeit dieser Tests muss auf Höhe der 99. Perzentile einer Referenzpopulation bei unter 10% liegen (41, 3).

Eine Erhöhung der kardialen Troponinkonzentration findet sich allerdings nicht nur bei einem akuten Myokardinfarkt sondern auch bei Lungenembolie, Niereninsuffizienz, hypertensiver Krise, Myokarditis und dekompensierter Herzinsuffizienz (21, 2). Daher kann die Unterscheidung zwischen akuter und chronischer cTn – Erhöhung nur durch eine serielle Bestimmung dieses Analyten getroffen werden (47, 21). Moderne hs-cTn – Tests führen durch eine Verkürzung des Zeitintervalls zwischen zwei Messungen zu einer schnelleren Diagnosestellung (48). Darüber hinaus ist eine Interpretation des Troponinwertes generell immer im Kontext der klinischen Symptomatik und des EKGs zu treffen.

1.4.6 Copeptin

Copeptin ist ein glykolysiertes Peptid aus 39 Aminosäuren, welches nachfolgend auf hämodynamische und osmotische Stimuli in der Neurohypophyse sezerniert wird (8).
Copeptin und Argininvasopressin (AVP), auch bekannt als antidiuretisches Hormon (ADH), werden aus dem gleichen Prohormon gebildet. Dieses Prohormon, das Provasopressin (pro-AVP), besteht aus 164 Aminosäuren und setzt sich aus Signalpeptid, Argininvasopressin, Neurophysin II und dem Copeptin zusammen (Abb. 4). Copeptin ist das C-Terminale Ende des Peptides, weswegen es auch als C-terminales Provasopressin bekannt ist.

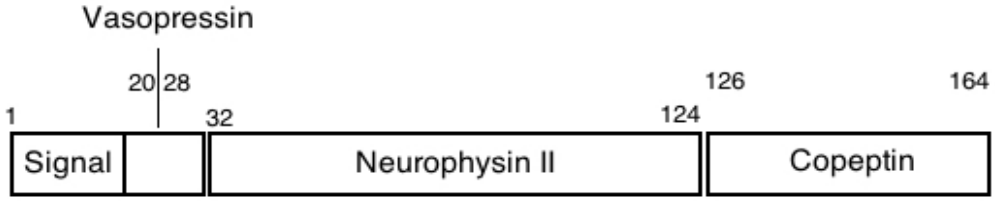


Abbildung 4: Pro-AVP. Die Zahlen geben die Positionen der Aminosäuren an. (modifiziert nach Morgenthaler (8))

Pro-AVP wird über zwei unterschiedliche Wege synthetisiert und prozessiert. Zum einen wird es in den magnozellulären Neuronen der supraoptischen und paraventrikulären Hypothalamuskerne gebildet. Es gelangt durch axonalen Transport in die Neurohypophyse. Während des axonalen Transports durch das Infundibulum wird Pro-AVP in seine Peptidbestandteile aufgespalten (8).
Zum anderen wird Pro-AVP in parvozellulären Neuronen des Hypothalamus gebildet. Hier erfolgt die Freisetzung von AVP und Copeptin in das hypophysäre Portalvenensystem. Beide Hormone gelangen auf diesem Wege zu endokrinen Zellen der Adenohypophyse, an denen sie hormonell wirken (Abb. 5) (8). Darüber hinaus sind Copeptin und Neurophysin II vermutlich für die korrekte Faltung des AVP zuständig (49).

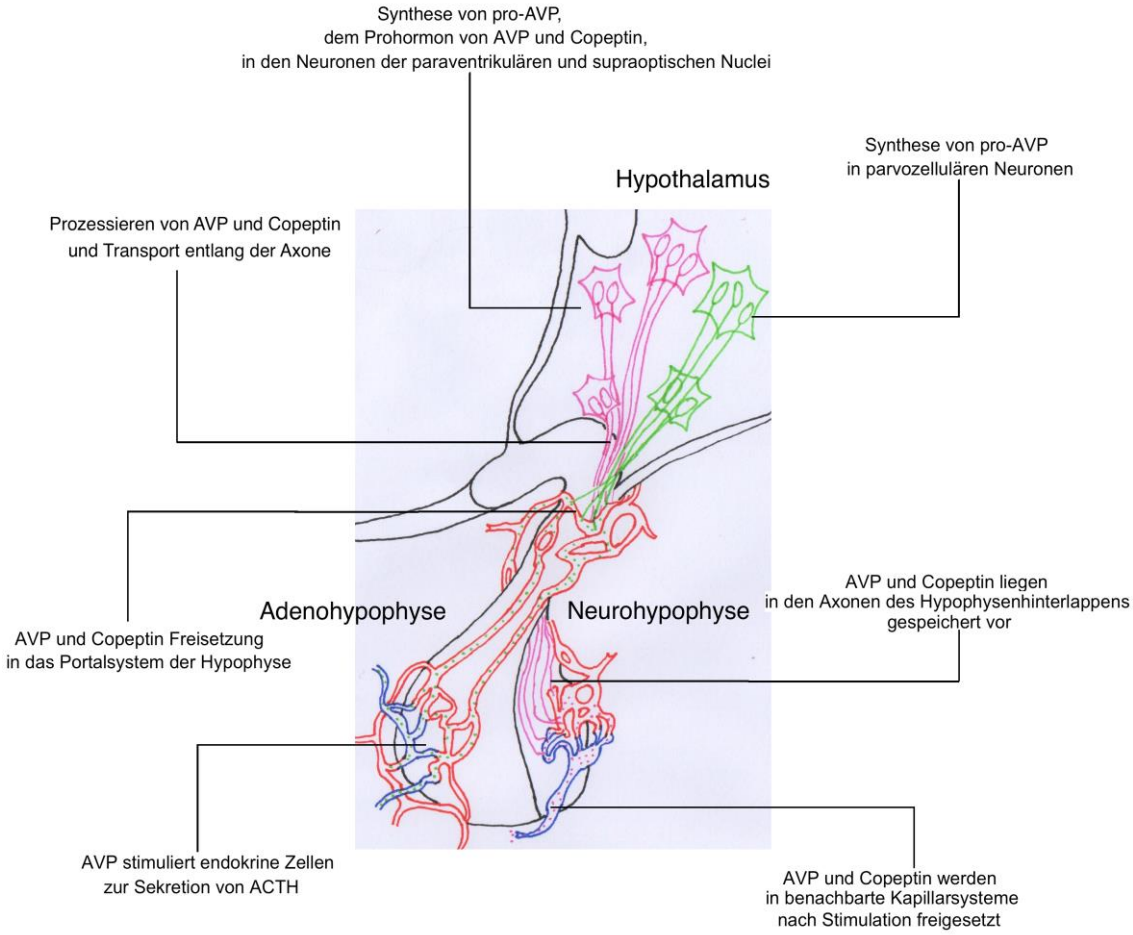


Abbildung 5: Anatomische Lokalisation und Physiologie der AVP Freisetzung (modifiziert nach Morgenthaler (8))

Die periphere Wirkung des AVP wird durch Bindung an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren vermittelt. Es seien im Folgenden zwei AVP-Rezeptoren genannt. Zum einen der V1-Rezeptor, der in hoher Dichte auf glatten Muskelzellen lokalisiert ist. Hier hat die Bindung von AVP an den V1-Rezeptor der glatten Muskelzellen der Gefäße einen vasokonstriktorischen Effekt.

Zum anderen bindet AVP an den V2-Rezeptor, der den antidiuretischen Effekt des AVP an der Niere vermittelt. V2 Rezeptoren befinden sich hauptsächlich auf den Zellen der Sammelrohre der Niere, wo sie letztendlich durch Einbau von Aquaporinen in die Zellmembran eine vermehrte Wasserrückresorption bewirken (50).

Hinsichtlich der Labordiagnostik beträgt die Zeitspanne der Analyse des Copeptins mit den aktuell verfügbaren Tests ca. 20 Minuten bis maximal 3 Stunden. Eine Ex-vivo Stabilität von mindestens 7 Tagen bei Raumtemperatur und von bis zu 14 Tagen bei 4°C erleichtert die präanalytische Probenverarbeitung (51). Bei gesunden Probanden liegt die Copeptinkonzentration zwischen 1 und 12 pmol/l mit medianen Werten unter 5 pmol/l, wobei keine Korrelation der Plasmaspiegel bei gesunden Probanden mit dem Alter vorliegt (51, 52). Auch die Plasmaspiegel bei Männern und Frauen differieren hinsichtlich des Median lediglich um 1 pmol/l (51, 52).

Eine Erhöhung des Copeptinspiegels wird auch bei Zuständen wie Pneumonie, Schock, Sepsis sowie kardiovaskulären und renalen Erkrankungen beobachtet. (53). Es ist ein Biomarker, der endogenen Stress widerspiegelt, was zur Untersuchung von Copeptin im pathophysiologischen Kontext des AMI führte.

Die Freisetzungskinetik des Copeptins nach Myokardinfarkt wurde erstmals von Khan et. al. evaluiert (54). Einen Tag nach AMI erreichten die Copeptinwerte ihren Gipfel. Sie fielen zwischen dem zweiten und fünften Tag, blieben aber im Vergleich zu gesunden Probanden auf einem höheren Niveau. Ähnliche Ergebnisse lieferten Liebetrau et. al. in einem Herzinfarktmodell im Rahmen einer TASH-Prozedur (Transcoronary Ablation of Septal Hypertrophy) (55). Hier zeigte sich bereits nach 30-minütiger Ischämiezeit ein signifikanter Anstieg der Copeptinkonzentration mit einem Maximum um 90 Minuten. Der Copeptinspiegel erreichte nach 24 Stunden wieder seine Ausgangskonzentration. Die letztgenannten Studien und eine Vielzahl weiterer (Meta-) Analysen heben deutlich das Potenzial des Copeptins als Marker in der ACS-Diagnostik hervor.

1.5 Therapie

Die Therapie des ACS gliedert sich in eine prästationäre, stationäre und poststationäre Phase. Die prästationäre Therapie umfasst die Hochlagerung des Oberkörpers, Sauerstoffgabe, Patientenmonitoring, das Legen einer peripheren Verweilkanüle und anschließende Gabe von antiischämischen Notfallmedikamenten wie Morphin, Nitraten, β-Blocker, Acetylsalicylsäure und Heparin.

Die stationäre Therapie basiert auf den Komponenten Revaskularisation und weiterführende antithrombotische und antikoagulatorische Medikation.

Bei allen genannten Maßnahmen steht die Reduktion von kardiovaskulärer Morbidität und Letalität im Fokus. Die poststationäre Phase umfasst Rehabilitationsmaßnahmen und die medikamentöse Sekundärprophylaxe.

1.5.1 Pharmakologische Therapie

Die pharmakologische Akuttherapie des ACS gliedert sich in eine antiischämische und eine antikoagulatorische sowie antithrombozytäre Komponente.

Die antiischämische Therapie zielt darauf ab, den myokardialen Sauerstoffverbrauch zu reduzieren, was durch Herzfrequenzsenkung, Blutdrucksenkung, Vorlastsenkung und allgemeiner Ökonomisierung der Herztätigkeit erreicht werden soll. Ein weiteres Ziel ist die Verbesserung des Sauerstoffangebotes durch Applikation von Sauerstoff bei eingeschränkter peripherer Sauerstoffsättigung sowie koronare Vasodilatation mittels Nitrattherapie.

Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung sollen das aktivierte Gerinnungssystem hemmen und eine Stabilisierung von Koronarthromben sowie eine Reinfarktprophylaxe gewährleisten. An antikoagulatorisch wirksamen Medikamenten stehen unfraktionierte und niedermolekulare Heparine zur Verfügung sowie die beiden neueren Substanzen Fondaparinux und Bivalirudin. Die antithrombozytäre Therapie beinhaltet Aspirin (Acetylsalicylsäure), $P2Y_{12}$-Inhibitoren, Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitoren (Eptifibatid, Tirofiban und Abciximab) und Vorapaxar. Die Gruppe der $P2Y_{12}$-Inhibitoren teilt sich auf in Substanzen mit Thienopyridinstruktur (Clopidogrel, Prasugrel) und solche ohne Thienopyridinstruktur (Ticagrelor und Cangrelor),wobei die vier letztgenannten Substanzen Adenosindiphosphat-Rezeptorblocker sind, welche über eine Blockade des $P2Y_{12}$-Rezeptors wirken (2).

1.5.2 Interventionelle Therapie

Die erste Koronarangiographie mit perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) wurde 1977 von Andreas Grüntzig in Zürich durchgeführt und legte einen der Grundsteine für das Entstehen der interventionellen Kardiologie (56). Die Koronarangiographie stellt den Goldstandard zur Diagnose- und Schweregradbeurteilung der KHK dar.

Neben der Bestätigung der ACS-Diagnose durch eine Identifikation der sog. culprit lesion („angeschuldigte“ Läsion einer Koronararterie) ist die nachfolgende interventionelle Behandlung dieser möglich.

Intraprozedurale Befunde zeigen, dass 20% der Patienten mit NSTE-ACS keine Koronarläsionen oder nicht-obstruktive Läsionen aufweisen, wobei 40-80% der Patienten mit obstruktiver KHK eine Mehrgefäß-KHK aufweisen. Eine Stenose im Ramus interventricularis anterior stellt bei STEMI und NSTEMI in bis zu 40% der Fälle die culprit lesion dar, dabei handelt es sich um die häufigste kritische Läsion.
Im Falle eines STEMI sollte eine sofortige Revaskularisation angestrebt werden. Bei Hochrisiko NSTE-ACS Patienten, die z.B. hämodynamische Instabilität oder kardiogenen Schock aufweisen, empfiehlt sich analog zum STEMI eine sofortige invasive Untersuchung mit nachfolgender Revaskularisation. Für Patienten mit NSTE-ACS muss zwischen einer früh-invasiven (<24h) oder invasiven (<72h) Revaskularisationsstrategie entschieden werden (2, 57, 58).

1.5.3 Koronararterielle Bypassoperation

Bei Patienten mit linker Hauptstammstenose, Mehrgefäß-KHK mit proximaler LAD-Stenose und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion oder Mehrgefäß-KHK wie bei einem Diabetiker empfiehlt sich eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) (59, 60). Mit einen CABG werden etwa 10% der NSTEMI-ACS Patienten versorgt (61). Die Gewichtung PTCA/PCI vs. CABG wurde in einer dänischen Studie untersucht. Im Zeitraum von 2001 bis 2009 wurde gezeigt, dass der Anteil der Patienten mit CABG stetig gesunken ist, wohingegen Koronarangiographie und PTCA/PCI einen immer größeren Stellenwert gewinnen (62). Hauptvorteil gegenüber der PCI ist die häufigere komplette Revaskularisation bei fortgeschrittener Mehrgefäß-KHK, wohingegen die PCI eine geringere Schlaganfallrate, eine schnellere Revaskularisation und ein Fehlen der schädlichen intraoperativen Effekte auf das ischämische Myokard aufweist (2).
Im Einzelfall sollte das Heart Team, bestehend aus Kardiologen und Kardiochirurgen, vor dem Hintergrund der Patientencharakteristika, der (Koronar-) Anatomie und klinikeigener Erfahrung mit Revaskularisationsstrategien über die geeignete Therapie entscheiden (60).

2 Patienten und Methodik

2.1 Studienpopulation

Die vorliegende Studie untersuchte die klinische Anwendung einer dualen Markerstrategie, bestehend aus Copeptin und hochsensitiv gemessenem kardialen Troponin T und I, bei einem Patientenkollektiv mit Verdacht auf ein ACS. Es wurden Daten von vier Studien mit einer Gesamtzahl von 2572 Patienten mit ACS-Verdacht untersucht.

Die erste Studie, Steno Cardia, ist eine multizentrische Studie, die 1211 (260 AMI) konsekutive Patienten eingeschlossen hat. Dabei wurden Patienten erfasst, die im Zeitraum von Januar 2007 bis Dezember 2008 mit charakteristischen Symptomen mit Verdacht auf ACS eingewiesen wurden.

Die Patientenakquise der StenoCardia Studie wurde in den Chest-Pain-Units (CPU) der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz, des Bundeswehrkrankenhauses in Koblenz und im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in Hamburg durchgeführt.

Die zweite Studie, das Bad Nauheim Acute Coronary Syndrome Register mit n = 321 (206 AMI), schloss Patienten im Zeitraum von April bis November 2006 ein. Einschlusskriterium war Angina pectoris in den letzten 48 Stunden und Verdacht auf ACS. Die Patienten wurden entweder der frühen Koronarangiographie oder primären PCI zugeführt.

Die dritte Studie, das Heidelberg ACS Register, umfasste n=503 (136 AMI) konsekutive Patienten mit Verdacht auf ACS ein.

Die vierte Studie, die Biomarkers in Cardiology 8 (BIC-8) Studie, bezog n=537 (76 AMI) konsekutive Patienten mit Verdacht auf ACS ein. Die Patientenakquise der BIC-8 Studie wurde in der CPU des Virchow Klinikums und dem Campus Charité Mitte in Berlin durchgeführt. Hier handelte es sich um eine „all-comer“ Kohorte, das heißt, es wurden vermehrt Patienten mit allgemein-internistischen Erkrankungen und Brustschmerzen extrakardialer Genese vorstellig.

Alle Patienten, die an den genannten vier Studien teilnahmen, gaben nach Aufklärung ihr Einverständnis und die Studien wurden jeweils von den lokalen Ethikkommissionen geprüft und freigegeben.

2.2 Diagnosealgorithmus und Definition des Myokardinfarktes

Es wurde in der vorliegenden Arbeit folgender Diagnosealgorithmus angewendet:

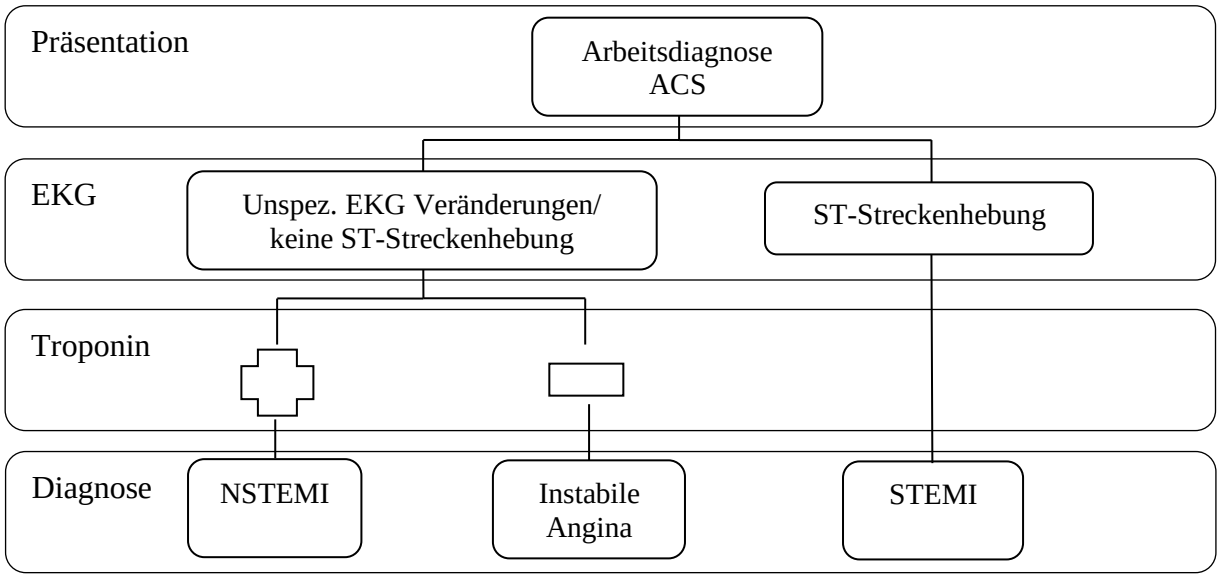


Abbildung 6: Diagnose-Algorithmus des ACS

Die Diagnose MI wurde in der vorliegenden Arbeit anhand der Kriterien, die von Thygesen et al. im Jahr 2007 aufgestellt wurden, gestellt (26).

Ein Typ 1 MI wird bei Hinweis auf Myokardnekrose, die vereinbar mit Myokardischämie war, diagnostiziert. Bei klinischen Symptomen der Ischämie oder elektrokardiografischen Veränderungen, die auf eine neu aufgetretene Ischämie hinwiesen (neue ST-Segment oder T-Wellen Veränderungen oder neu aufgetretene Linksschenkelblöcke) oder elektrokardiografischem Hinweis auf Myokardverlust sowie einer Detektion einer „culprit lesion“ in der Koronarangiografie wurde ebenfalls die Diagnose Myokardinfarkt gestellt.

Das Vorhandensein einer Myokardnekrose wurde basierend auf den jeweiligen hausinternen Troponinmessungen festgestellt. Entscheidend war hier das Vorliegen von zumindest einem Wert oberhalb des cut-off unter Beachtung einer zehn-prozentigen Ungenauigkeit in Kombination mit einer fallenden oder steigenden Kinetik (mindestens 20% Veränderung) in der seriellen Messung.

2.3 Basisparameter

Folgende Basisparameter wurden in den Studienkohorten erhoben: Geschlecht, Alter, bekannte KHK und kardiovaskuläre Risikofaktoren wie: Arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Adipositas (definiert als Body-Mass-Index ≥ 30 kg m^2), Diabetes mellitus sowie Nikotinabusus. Des Weiteren wurde die Zeit nach Beginn der AP-Symptomatik in Stunden und die Patientenanzahl, welche innerhalb von sechs Stunden nach AP-Symptomatik eingeliefert wurden, registriert.

Außerdem wurde die ästimierte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) anhand der Modification of Diet in Renal Diease (MDRD) Formel berechnet angegeben (63) .

2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

In der Steno Cardia Studie wurden in den einzelnen Zentren konsekutiv alle Patienten eingeschlossen, welche sich mit typischen ACS-Beschwerden bzw. AP-Symptomatik vorstellten. Im Bad Nauheim ACS Register umfassten die Einschlusskriterien ein Schmerzereignis innerhalb der letzten 48 Stunden und eine Indikation zur primären PCI bei STEMI bzw. die frühinvasive Diagnostik bei NSTE-ACS. Im Heidelberg ACS Register und der BIC-8 Studie wurden konsekutiv alle Patienten mit ACS-Verdacht eingeschlossen.

Voraussetzung für die Studienteilnahme in allen Studien/Registern war die schriftliche Einwilligung, einziges Ausschlusskriterium war das fehlende Einverständnis der Patienten.

2.5 Labordiagnostik

Routine Laborparameter wurden direkt nach Blutentnahme in den Studienkohorten durch standardisierte Verfahren gemessen. Diese umfassten kleines Blutbild, Retentionsparameter, TSH, Troponin und Gerinnungsparameter sowie CRP. Zusätzlich zum Routinelabor erfolgte die Abnahme der Studienproben in Serum- und EDTA-Monovetten zum Aufnahmezeitpunkt sowie 3h nach der initialen Vorstellung. Die Studienproben wurden unmittelbar nach der Abnahme zentrifugiert und bis zur Analyse von Copeptin bei -80°C gelagert.

2.5.1 Kardiales Troponin T/I

Als hausinternes Troponin wurde in den ACS Registern von Bad Nauheim und Heidelberg Troponin T bestimmt. Die Bestimmung im Serum wurde mittels hoch sensitivem Elektrochemie-Lumineszenz-Immunoassay durchgeführt (hs-cTnT Assay, Elecsys Analyzer 2010, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland). Für diesen hs-cTnT Assay liegt die Nachweisgrenze (LoD) bei 5,0 ng/L. Die niedrigste Konzentration, die mit einem Variationskoeffizienten (VK) von unter 10% gemessen werden kann, liegt bei 13,5 ng/L. Das empfohlene klinische Entscheidungslimit zum Ausschluss eines AMI ist mit einer Konzentration von 14,0 ng/L angegeben.

In der StenoCardia und BIC-8 Studie wurde Troponin I im Blutplasma mittels hoch-sensitivem Chemie-Lumineszenz-Immunoassay gemessen (Architect® STAT hoch-sensitives Troponin, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA). Das LoD ist für diesen Assay mit 1,2 ng/L und einer 99. Perzentile von 26,0 ng/L angegeben. Verwendet man eine geschlechtsspezifische 99. Perzentile so ist diese mit 15,6 ng/L bei Frauen und 34,2 ng/L bei Männern angegeben. Die niedrigste Konzentration, die mit einem VK von unter 10% gemessen werden kann, liegt bei 3,0 ng/L.

2.5.2 Copeptin

Copeptin wurde im Serum mittels Sandwich-Immunolumineszenz-Assay bestimmt (CT-proAVP ThermoFisher, Henningsdorf/Berlin, Deutschland), dabei ist das LoD mit 1,7 pmol/L und die intra-assay Messungenauigkeit über das ganze Messspektrum mit unter 10% angegeben. Der Assay erlaubt eine präzise Bestimmung des Copeptin im Spektrum von 2,25 - 1215,0 pmol/L. Die funktionelle Assay Sensitivität, die als niedrigste Copeptinkonzentration mit einem interassay VK von unter 20% definiert wurde, liegt bei 2,25 pmol/L. Die mediane Copeptinkonzentration von 359 Probanden (Alter: 18 - 80 Jahre) lag bei 4,2 pmol/L (Messbereich: 1,0 - 13,8 pmol/L; 95% Konfidenzintervall: 4,0 - 4,4 pmol/L). Die 99. Perzentile befand sich bei 13,5 pmol/L, und die 97,5 Perzentile bei 11,25 pmol/L.

2.5.3 Anwendung der dualen Markerstrategie aus hs-cTn/Copeptin

Der bisherige laborchemische Standard in der ACS-Diagnostik wird durch mindestens zwei Troponinbestimmungen im Abstand von drei Stunden gewährleistet. Im Folgenden werden die einzelnen Szenarien bei Über- bzw. Unterschreitung der jeweiligen Grenzwerte, welche in der vorliegenden Metaanalyse verwendet wurden, für die duale Markerstrategie aus der Kombination von hs-cTn und Copeptin erläutert:

1. hs-cTn < 99. Perzentile und Copeptin < 10 pmol/L: Diese Befundkonstellation soll einen schnellen Ausschluss eines akuten Myokardinfarktes mit einer Blutentnahme ermöglichen.
2. hs-cTn < 99. Perzentile und Copeptin > 10 pmol/L: Hier besteht weiterhin differenzialdiagnostisch ein ACS-Verdacht, da eine Copeptinerhöhung potenziell gefährdete Patienten identifizieren kann, was eine weitere Troponinkontrolle nach 3h erforderlich macht.
3. hs-cTn > 99. Perzentile Copeptin > 10 pmol/L: In diesem Fall erhärtet sich der Verdacht auf das Vorliegen eines ACS, so dass diese Patienten hospitalisiert bleiben sollten, um die weitere Risikostratifizierung mit nachfolgender Troponinkontrolle bzw. früh-invasiver Diagnostik mittels Koronarangiographie zu ermöglichen.
4. hs-cTn > 99. Perzentile Copeptin < 10 pmol/L: Diese Konstellation spricht für eine chronische Troponinämie oder einen späten Myokardinfarkt.

Hinsichtlich des AMI-Ausschlusses ist ein möglichst hoher negativer Vorhersagewert (NPV) mit einer geringen Rate an falsch negativen Ergebnissen bzw. nicht diagnostizierten Myokardinfarkten von außerordentlicher Bedeutung (vgl. Befundkonstellation 1). Ein hoher NPV bedingt eine hohe Sensitivität, also die Fähigkeit der dualen Markerstrategie Patienten mit AMI als „positiv“ zu identifizieren. Legt man den Fokus auf den positiven Vorhersagewert (PPV), also die Fähigkeit zur Bestätigung der AMI-Diagnose, so sind die oben genannten Konstellationen zwei und drei zu betrachten. Ein hoher PPV bedingt eine hohe Spezifität, was bedeutet, dass Patienten ohne akute myokardiale Schädigung als „negativ“ eingestuft werden.

2.6 Datenschutz

Es wurde von allen Patienten eine Einverständniserklärung unterzeichnet. Die Patienten erklärten sich mit der Speicherung ihrer persönlichen Daten in pseudonymisierter Form und der Untersuchung von Biomarkern einverstanden. Die Speicherung und Auswertung der Daten erfolgten unter Beachtung der gültigen Datenschutzgesetze.

2.7 Statistische Analyse

Kontinuierliche Variablen sind als Median und Interquartilsabstände bzw. als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt. In allen Studien wurden Receiver operating characteristic (ROC) Kurven und korrespondierende p-Werte nach DeLong et al. auf Basis des bei Patientenaufnahme gemessenen Troponin- und Copeptinspiegels kalkuliert (64). Die ROC ist eine Funktion, welche die richtig-positiv Rate (Sensitivität) in Abhängigkeit von der falsch-positiv Rate (1-Spezifität) abbildet. Das Integral der ROC-Kurven wurde als AUROC (area under the curve) angegeben. Basierend auf gepoolten Daten und dem hs-cTn/ Copeptin Score der vier Studienkohorten wurde die sogenannte mROC berechnet, die so eine kalkulierte Zusammenfassung im Kontext einer Metaanalyse mit entsprechender AUROC darstellt. Des Weiteren wurde in allen Studien Sensitivität und Spezifität sowie negativer Vorhersagewert kalkuliert. Die meta-Sensitivität und -Spezifität wurde nach Riley et al. berechnet (65), dabei wurde ein $p < 0,05$ als signifikant gewertet. Alle Analysen der Metaanalyse wurden mittels R-Software-Paket (Version 3.1.1) erstellt.

2.8 Subgruppenanalyse

In der vorliegenden Arbeit wurde geplant, neben der (Meta-)Analyse der Gesamtkohorte besondere Subgruppen zu untersuchen. Dies war zum einen die Subgruppe der „early-presenters“, welche alle Patienten umfasste, die innerhalb von sechs Stunden nach Einsetzen der AP-Symptomatik eingeliefert wurden. Zum anderen wurde die Subgruppe der Patienten mit hs-cTn Konzentration unter der testspezifischen Detektionsgrenze untersucht.

2.9 Ziel der Studie

Eine duale Markerstrategie bestehend aus Copeptin und nicht hoch-sensitiv gemessenem cTn hat sich bereits in vorherigen Studien zum frühen Ausschluss eines MI bewährt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Leistung von Copeptin in einer dualen Markerstrategie mit hoch-sensitiv gemessenen cTn zu bewerten.

Die Gruppe der „early-presenters“ ist besonders interessant, da gerade in dieser Gruppe ein Benefit hinsichtlich des frühen Ausschlusses eines MI durch die duale Markerstrategie evaluiert werden soll. Ein hs-cTn unter Niveau des LoD wurde gewählt, um einen additiven Wert von Copeptin mit einem cut-off unter der 99. Perzentile zu bewerten. Wurden bereits einzelne Studien basierend auf den vier Kohorten publiziert, so stellte sich die Frage, ob in einer Metaanalyse ebenfalls eine additive diagnostische Wertigkeit für die duale Markerstrategie vorhanden sei. Dies ist der große Vorteil der vorliegenden Arbeit, da sich die einzelnen Studienkohorten (Rekrutierung aus: CPUs, Transferpatienten und all-comers-Studien mit niedrig-Risiko Kollektiv) in erster Linie in ihrer Vortestwahrscheinlichkeit für ein ACS unterscheiden.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Gesamtkohorte

Insgesamt wurden 2572 Patienten in die oben genannten vier Studien eingeschlossen. Von diesen Patienten, die mit ACS-Verdacht aufgenommen wurden, bestätigte sich der Verdacht bei 678 (26,4%) Patienten. Mehr als die Hälfte aller Patienten (n=1347; 53%) wurden innerhalb von sechs Stunden nach Einsetzen der AP-Symptomatik vorstellig. Die Patienten-Charakteristika sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

In der gesamten Studienpopulation waren 1012 (39%) Patienten weiblichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 63±14 Jahren. Der häufigste vorliegende Risikofaktor war bei 72% die arterielle Hypertonie, gefolgt von Dyslipidämie bei 60% der Patienten. Ein Nikotinabusus war bei 39% der Patienten anamnestisch zu erheben. Etwa jeder dritte Patient hatte eine positive Familienanamnese (33%) und/oder war adipös (30%). Ein Diabetes mellitus lag bei 23% der Patienten vor.

Bei mehr als einem Drittel (37%) der Patienten war zum Zeitpunkt der Erhebung eine KHK bekannt. Die Zeit zwischen Beschwerdebeginn und der Aufnahme nach AP-Symptomatik lag im Median bei 4,6 Stunden (IQR 2,1-12,2). Die mittlere eGFR lag bei 79±26 ml/min/1,73 m^2.

3.1.2 Steno Cardia Studie

In die Steno Cardia Studie wurden 1211 konsekutive Patienten eingeschlossen, davon waren 395 weiblichen Geschlechts, was einem Anteil von 33% entspricht. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 62±13 Jahren. Die arterielle Hypertonie war, wie auch in der Gesamtkohorte, der häufigste Risikofaktor, er betraf 72% der Patienten. Zweithäufigster Risikofaktor war Dyslipidämie bei 66% der Patienten, gefolgt von einer positiven Familienanamnese bei 37% der Probanden. Anamnestisch waren 30% der Studienteilnehmer adipös, 24% aktive Raucher und 19% an Diabetes mellitus erkrankt.
Eine bekannte KHK lag bereits in 39% der Fälle vor. Es wurden 59% der Patienten innerhalb von sechs Stunden nach Symptombeginn aufgenommen, dabei lag die Zeit zwischen Beschwerdebeginn und der Aufnahme nach AP-Symptomatik im Median bei 4,3 Stunden (IQR 2,1-12,8). Die eGFR lag im Mittel bei 81±22 ml/min/1,73 m^2.

3.1.3 Bad Nauheim ACS Register

In das Bad Nauheim ACS Register wurden 321 konsekutive Patienten eingeschlossen, davon waren 95 Personen weiblichen Geschlechts, was einem Anteil von 30% entspricht. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 64±13 Jahren. Die arterielle Hypertonie war, wie auch in der Gesamtkohorte, der häufigste Risikofaktor, er betraf 71% der Patienten. Zweithäufigster Risikofaktor war Dyslipidämie bei 49% der Patienten, gefolgt von Nikotinkonsum bei 31%. Anamnestisch waren 27% der Studienteilnehmer adipös, 21% an Diabetes mellitus erkrankt und 19% hatten eine positive Familienanamnese.
Eine bekannte KHK lag bereits bei 30% der Probanden vor. Bei 31% der Patienten fand die Aufnahme innerhalb von sechs Stunden nach Symptombeginn statt. Dabei lag die Zeit zwischen Beschwerdebeginn und der Aufnahme nach AP-Symptomatik im Median bei 9,6 Stunden (IQR 4,7-18,3). Die berechnete mittlere eGFR lag bei 84±27 ml/min/1,73 m^2.

3.1.4 Heidelberg ACS Register

In das Heidelberg ACS Register wurden 503 konsekutive Patienten eingeschlossen, wovon 186 Personen weiblichen Geschlechts waren. Dies gleicht einem Anteil von 37%. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 63±16 Jahren. Die arterielle Hypertonie war, wie auch in der Gesamtkohorte, der häufigste Risikofaktor, er betraf 74% der Patienten. Zweithäufigster Risikofaktor war Dyslipidämie bei 58% der Patienten, gefolgt von Nikotinkonsum bei 50%, 34% der Studienteilnehmer hatten eine positive Familienanamnese, 31% waren adipös und 27% an Diabetes mellitus erkrankt.

Eine bekannte KHK wurde im Heidelberg ACS Register nicht eruiert. Bei 70% der Patienten fand die Aufnahme innerhalb von sechs Stunden nach Symptombeginn statt. Die Zeit zwischen Beschwerdebeginn und der Aufnahme nach AP-Symptomatik lag im Median bei 3,5 Stunden (IQR 2-7,8) Stunden. Die mittlere eGFR lag bei 79±26 ml/min/1,73 m^2.

3.1.5 BIC-8 Studie

In die BIC-8 Studie wurden 537 konsekutive Patienten einbezogen, von denen 336 Personen weiblichen Geschlechts waren, was einem Anteil von 63% gleichkommt. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 64±13 Jahren. Die arterielle Hypertonie war, wie auch in der Gesamtkohorte, der häufigste Risikofaktor, er betraf 70% der Patienten. Zweithäufigster Risikofaktor war Nikotinkonsum bei 68% der Patienten, gefolgt von Dyslipidämie bei 56% der Probanden. 32% der Studienteilnehmer hatten eine positive Familienanamnese, 31% waren adipös und 27% an Diabetes mellitus erkrankt.
Eine bekannte KHK wurde in der BIC-8 Studie nicht eruiert. Bei 39% der Patienten fand die Aufnahme innerhalb von sechs Stunden nach Symptombeginn statt. Die Zeit zwischen Beschwerdebeginn und der Aufnahme nach AP-Symptomatik wurde nicht erfasst. Die mittlere eGFR lag bei 72±34 ml/min/1,73 m^2.

Tabelle 3: Patienten-Charakteristika

	Kohorte aller Studien	**Steno Cardia Studie**	**Bad Nauheim ACS Register**	**Heidelberg ACS Register**	**BIC-8 Studie**
	n= 2572	n= 1211	n= 321	n= 503	n= 537
Weiblich, n (%)	1012 / 2572 (39 %)	395 / 1211 (33 %)	95 / 321 (30 %)	186 / 503 (37 %)	336 / 537 (63 %)
Alter, Mittelwert (SD)	63 (14)	62 (13)	64 (13)	63 (16)	64 (13)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)					
Arterielle Hypertonie	1849 / 2572 (72 %)	869 / 1211 (72 %)	229 / 321 (71 %)	374 / 503 (74 %)	377 / 537 (70 %)
Dyslipidämie	1551 / 2570 (60 %)	803 / 1209 (66 %)	157 / 321 (49 %)	290 / 503 (58 %)	301 / 537 (56 %)
Adipositas	706 / 2362 (30 %)	337 / 1131 (30 %)	87 / 318 (27 %)	118 / 376 (31 %)	164 / 537 (31 %)
Diabetes mellitus	581 / 2572 (23 %)	232 / 1211 (19 %)	68 / 321 (21 %)	134 / 503 (27 %)	147 / 537 (27 %)
Familiäre Disposition	853 / 2570 (33 %)	450 / 1209 (37 %)	60 / 321 (19 %)	172 / 503 (34 %)	171 / 537 (32 %)
Nikotinabusus	1003 / 2570 (39 %)	290 / 1209 (24 %)	98 / 321 (31 %)	249 / 503 (50 %)	366 / 537 (68 %)
Bekannte KHK, n (%)	569 / 1531 (37 %)	473 / 1210 (39 %)	96 / 321 (30 %)	K. A.	K. A.
AP-Symptomatik Beginn in Std., median (IQR)	4,6 (2,1-12,2)	4,3 (2,1-12,8)	9,6 (4,7-18,3)	3,5 (2-7,8)	K. A.
AP-Symptomatik innerhalb 6 Std., n (%)	1347 / 2527 (53 %)	709 / 1211 (59 %)	96 / 305 (31 %)	336 / 477 (70 %)	206 / 534 (39 %)
$eGFR_{MDRD}$ in ml/min/1.73 m², Mittelwert (SD)	79 (26)	81 (22)	84 (27)	79 (26)	72 (34)

Darstellung der Daten als Anzahl und in Prozentangaben, Durchschnitt mit Standardabweichung (SD), oder Median mit Interquartilsabstand (IQR). Adipositas ist definiert als Body-Mass-Index ≥ 30 kg/m². $eGFR_{MDRD}$ steht für ästimierte glomeruläre Filtrationsrate anhand der MDRD-Formel.

3.2 Labormessungen und AUROC Analysen

3.2.1 Gesamtes Patientenkollektiv

In Tabelle 4 sind Sensitivität und Spezifität einer einmaligen Bestimmung des kardialen Troponins bei Aufnahme der Patienten mit Verdacht auf ACS aufgeführt. Die veränderte diagnostische Genauigkeit bei zusätzlicher Messung von Copeptin ist ebenfalls dargestellt.

Tabelle 4: Sensitivität und Spezifität für hs-cTn und Copeptin gemessen bei Aufnahme bei allen Patienten (KI= 95%-Konfidenzintervall, Troponin negativ: < 99. Perzentile der jeweiligen verwendeten Assays, Copeptin negativ: < 10 pmol/L)

	Sensitivität (KI) hs-cTn negativ	Sensitivität (KI) hs-cTn und Copeptin negativ	p-Wert für Sensitivität Verbesserung	Spezifität (KI) hs-cTn negativ	Spezifität (KI) hs-cTn und Copeptin negativ	p-Wert für Spezifität Verbesserung
Stenocardia	0,83 (0,78, 0,87)	0,95 (0,92, 0,97)	< 0,001	0,91 (0,88, 0,92)	0,78 (0,75, 0,81)	> 0,5
Bad Nauheim	0,99 (0,96, 1)	1 (0,97, 1)	0,16	0,37 (0,28, 0,46)	0,31 (0,23, 0,41)	> 0,5
Heidelberg	0,92 (0,86, 0,96)	0,97 (0,93, 0,99)	0,03	0,68 (0,63, 0,73)	0,59 (0,54, 0,64)	> 0,5
BIC-8	0,92 (0,84, 0,97)	0,95 (0,87, 0,99)	0,26	0,8 (0,76, 0,83)	0,67 0,62, 0,71)	> 0,5
Meta (mROC)	0,88	0,89	0,03	0,82	0,82	> 0,5

Die negativen Vorhersagewerte (NPV) und das Integral der ROC-Kurven (AUROC=area under the curve) der einmaligen Messung des kardialen Troponins bei Aufnahme sind in Tabelle 5 bzw. Abbildung 7 dargestellt.

Tabelle 5: NPVs und AUROCs für hs-cTn und Copeptin gemessen bei Aufnahme bei allen Patienten (KI= 95%-Konfidenzintervall, Troponin negativ: < 99. Perzentile der jeweiligen verwendeten Assays, Copeptin negativ: < 10 pmol/L)

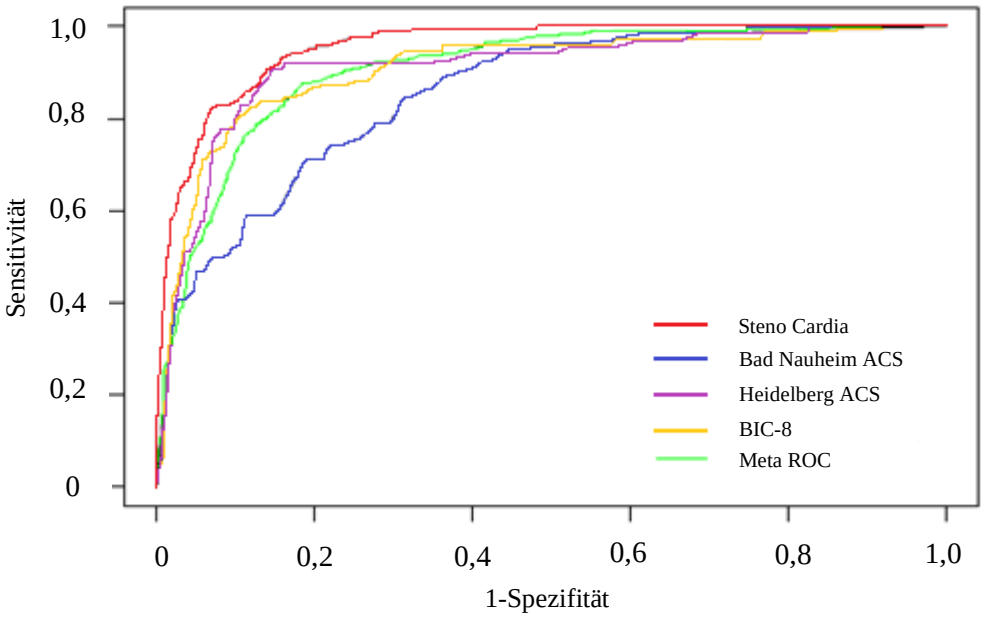
	NPV (KI) hs-cTn negativ	NPV (KI) hs-cTn und Copeptin negativ	p-Wert für NPV Verbesserung	AUROC (KI) hs-cTn	AUROC (KI) hs-cTn / Copeptin Score	p-Wert für AUROC Verbesserung
Stenocardia	0,951 (0,933-0,97)	0,983 (0,956-1)	< 0,001	0,955 (0,944-0,966)	0,965 (0,956-0,974)	< 0,001
Bad Nauheim	0,933 (0,845-1)	0,973 (0,888-1)	0,1	0,851 (0,807-0,894)	0,881 (0,841- 0,921)	0,009
Heidelberg	0,958 (0,91-1)	0,982 (0,931-1)	0,008	0,903 (0,871-0,935)	0,917 (0,891-0,943)	0,02
BIC-8	0,984 (0,947-1)	0,987 (0,944-1)	0,2	0,915 (0,879, 0,951)	0,915 (0,877-0,953)	> 0,5
Meta (mROC)	0,937	0,946		0,908	0,924	0,02

Wurde Copeptin in Kombination mit kardialem Troponin analysiert, so ließ sich in zwei der vier Studien eine signifikante Verbesserung der negativen Vorhersagewerte beobachten.

In den einzelnen Studien erreichte die einmalige Bestimmung kardialen Troponins eine AUROC von 0,851 bis 0,955 für das Identifizieren eines Myokardinfarktes. Die zusätzliche Bestimmung von Copeptin erbrachte in drei der vier Studien eine Verbesserung der AUROC von 0,881 bis 0,965 ($p<0,01$; $p<0,01$; $p=0,02$; nicht signifikant).

Die einmalige Bestimmung von kardialem Troponin bei Aufnahme erreichte in der Metaanalyse eine AUROC von 0,908. Für die duale Markerstrategie ergab sich in der Metaanalyse der ROC eine signifikante Verbesserung von 0,908 auf 0,924 ($p_{META}=0,02$). Diese AUROC Verbesserung basiert auf einer signifikanten Erhöhung der Sensitivität in der Metaanalyse von 0,88 auf 0,89 ($p_{META}=0,03$).

A



B

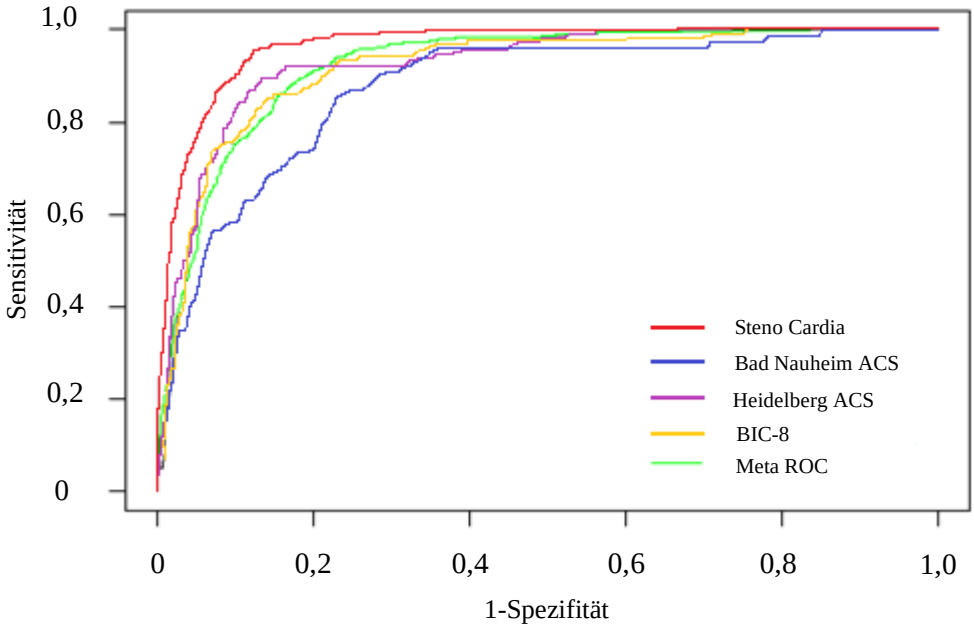


Abbildung 7: AUROCs für hs-cTn (A) und hs-cTn kombiniert mit Copeptin (B) gemessen bei Aufnahme in allen Studien, um Patienten mit AMI zu identifizieren

3.2.2 Patienten, vorstellig mit Beschwerden innerhalb der ersten sechs Stunden

Sensitivität und Spezifität der Bestimmung kardialen Troponins in der Gruppe der sogenannten „early-presenters“, welche innerhalb von sechs Stunden nach Beginn der AP Symptomatik in der Klinik vorstellig waren, sind in Tabelle 6 zu finden.

Tabelle 6: Sensitivität und Spezifität für hs-cTn und Copeptin gemessen bei Patienten mit AP-Symptomatik < 6 Stunden vor Aufnahme (KI= 95%-Konfidenzintervall, Troponin negativ: < 99. Perzentile der jeweiligen verwendeten Assays, Copeptin negativ: < 10 pmol/L)

	Sensitivität (KI) hs-cTn negativ	Sensitivität (KI) hs-cTn und Copeptin negativ	p-Wert für Sensitivität Verbesserung	Spezifität (KI) hs-cTn negativ	Spezifität (KI) hs-cTn und Copeptin negativ	p-Wert für Spezifität Verbesserung
Stenocardia	0,76 (0,68-0,82)	0,92 (0,87-0,96)	< 0,001	0,93 (0,9-0,95)	0,78 (0,74-0,81)	> 0,5
Bad Nauheim	0,96 (0,87-1)	0,98 (0,9-1)	0,28	0,47 (0,31-0,62)	0,35 (0,21-0,51)	> 0,5
Heidelberg	0,87 (0,78-0,93)	0,95 (0,88-0,99)	0,03	0,69 (0,62-0,74)	0,57 (0,5-0,63)	> 0,5
BIC-8	0,9 (0,76-0,97)	0,92 (0,79-0,98)	0,35	0,8 (0,73-0,86)	0,71 (0,63-0,77)	> 0,5
Meta (mROC)	0,82	0,91	0,02	0,85	0,81	> 0,5

Beschränkt man die Analyse auf die Gruppe der „early-presenters“, so konnte man eine Verbesserung der Sensitivität von 0,82 auf 0,91 beobachten (p_{META}=0,02). Die zusätzliche Bestimmung von Copeptin steigerte die Sensitivität in zwei der vier Studien: In der Steno Cardia Studie verbesserte sich die Sensitivität von 0,76 auf 0,92 (p=0,001). In dem Heidelberg ACS Register war eine Steigerung von 0,87 auf 0,95 zu verzeichnen (p=0,03), währenddessen die Spezifität durch eine duale Markerstrategie in keiner der vier Studien verbessert werden konnte (p_{META}>0,5).

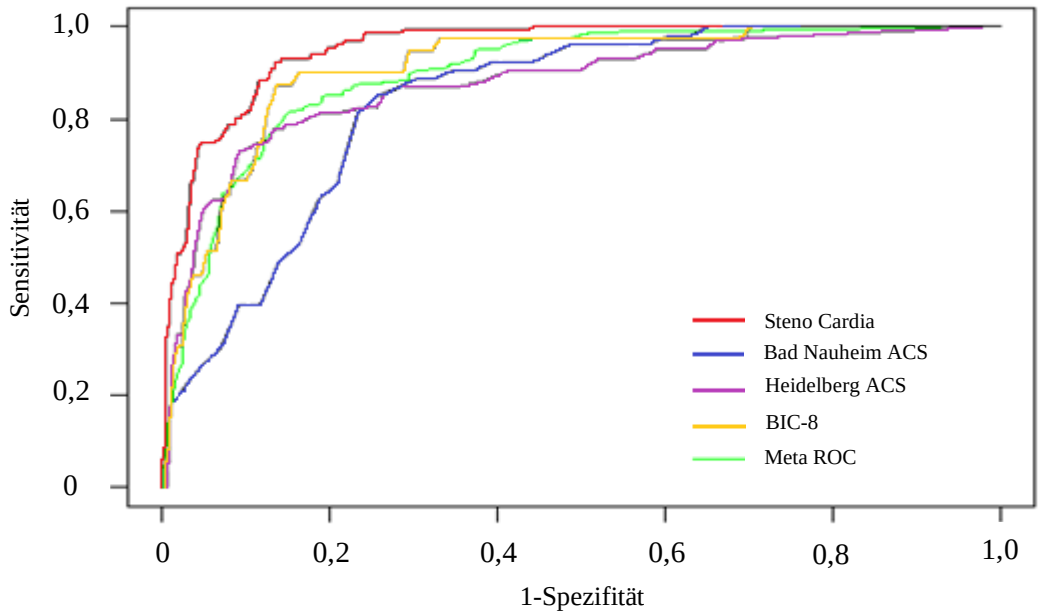
In Tabelle 7 bzw. Abbildung 8 sind der negative Vorhersagewert (NPV) und das Integral der ROC-Kurven (AUROC) für eine einmalige Troponinmessung und die duale Markerstrategie in der Gruppe der „early-presenters“ gegenübergestellt.

Tabelle 7: NPVs und AUROCs für hs-cTn und Copeptin gemessen bei Patienten mit AP-Symptomatik < 6 Stunden vor Aufnahme (KI= 95%-Konfidenzintervall, Troponin negativ: < 99. Perzentile der jeweiligen verwendeten Assays, Copeptin: < 10 pmol/L)

	NPV (KI) hs-cTn negativ	NPV (KI) hs-cTn und Copeptin negativ	p-Wert für NPV Verbesserung	AUROC (KI) hs-cTn	AUROC (KI) hs-cTn/ Copeptin Score	p-Wert für AUROC Verbesserung
Stenocardia	0,931 (0,909-0,953)	0,973 (0,938-1)	< 0,001	0,952 (0,937- 0,967)	0,963 (0,95-0,975)	0,003
Bad Nauheim	0,909 (0,76-1)	0,938 (0,794-1)	0,27	0,826 (0,739-0,914)	0,864 (0,785-0,943)	0,07
Heidelberg	0,94 (0,882-0,997)	0,973 (0,911-1)	0,01	0,874 (0,828-0,92)	0,896 (0,858-0,933)	0,03
BIC-8	0,971 (0,91-1)	0,975 (0,906-1)	0,28	0,906 (0,858-0,955)	0,905 (0,855-0,955)	> 0,5
Meta (mROC)	0,919	0,955		0,898	0,922	0,06

Die zusätzliche Bestimmung von Copeptin verbesserte den NPV und die AUROC in zwei der vier Studien: In der Steno Cardia Studie wurden der NPV von 0,931 auf 0,973 ($p<0,001$) und die AUROC von 0,952 auf 0,963 ($p=0,003$) verbessert. In dem Heidelberg ACS Register verbesserte sich der NPV von 0,94 auf 0,973 ($p=0,01$) und die AUROC von 0,874 auf 0,896 ($p=0,03$). Die alleinige Analyse des kardialen Troponins in der Gruppe der „early-presenters“ erreichte eine AUROC von 0,898. Die Kombination von kardinalem Troponin und Copeptin verbesserte die AUROC in der Metaanalyse auf 0,922. Somit war hier eine deutliche Tendenz ersichtlich, obwohl die Verbesserung nicht signifikant war ($p_{META}=0,06$).

A



B

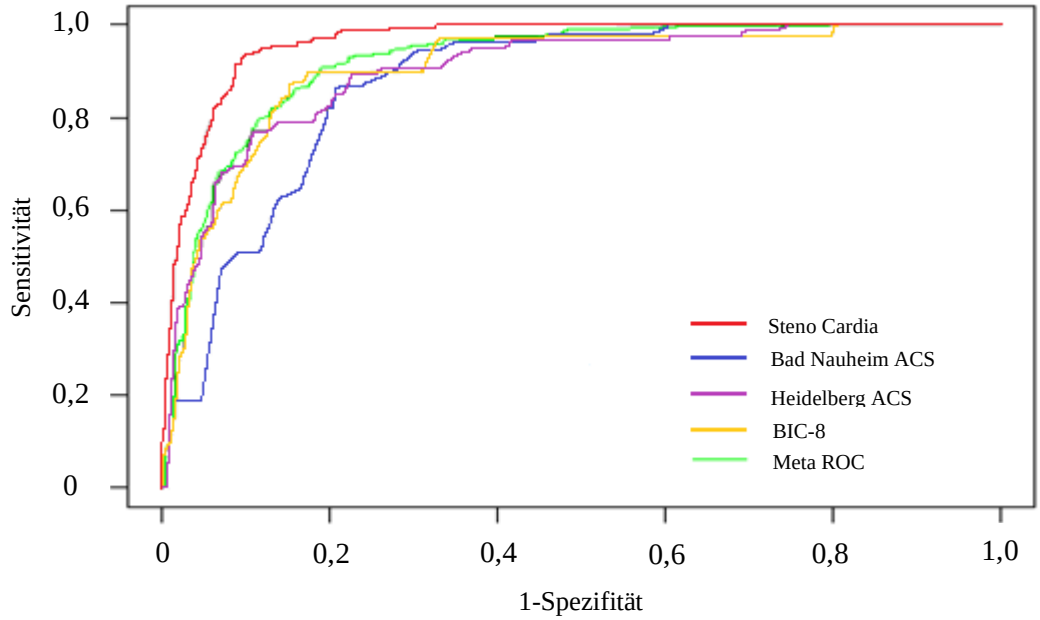


Abbildung 8: AUROCs für hs-cTn (A) und hs-cTn kombiniert mit Copeptin (B) gemessen bei Patienten mit AP-Symptomatik < 6 Stunden vor Aufnahme

3.2.3 Patienten mit hs-cTroponin unter dem Limit of Detection

Sensitivität und Spezifität der alleinigen Bestimmung kardialen Troponins und der zusätzlichen Copeptinmessung der Patienten mit hs-cTn unter der testspezifischen Detektionsgrenze sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Sensitivität und Spezifität für hs-cTn und Copeptin gemessen bei Patienten mit hs-cTn < LoD (KI= 95%-Konfidenzintervall, Troponin negativ: < LoD der jeweiligen verwendeten Assays, Copeptin negativ: < 10 pmol/L)

	Sensitivität (KI) hs-cTn negativ	Sensitivität (KI) hs-cTn und Copeptin negativ	p-Wert für Sensitivität Verbesserung	Spezifität (KI) hs-cTn negativ	Spezifität (KI) hs-cTn und Copeptin negativ	p-Wert für Spezifität Verbesserung
Stenocardia	0,83 (0,78-0,87)	0,95 (0,92-0,97)	< 0,001	0,85 (0,82-0,88)	0,71 (0,67-0,74)	> 0,5
Bad Nauheim	0,99 (0,96-1)	1 (0,97-1)	0,16	0,26 (0,17-0,35)	0,22 (0,15-0,32)	> 0,5
Heidelberg	0,93 (0,88-0,97)	0,98 (0,94-1)	0,04	0,55 (0,49-0,61)	0,45 (0,39-0,51)	> 0,5
BIC-8	0,95 (0,87-0,99)	0,97 (0,91-1)	0,2	0,69 (0,63-0,74)	0,52 (0,47-0,58)	> 0,5
Meta (mROC)	0,88	0,9	0,03	0,78	0,79	> 0,5

In dieser Patientengruppe konnte man ebenfalls in zwei der vier Studien eine Verbesserung der Sensitivität durch zusätzliche Copeptinmessung feststellen: In der Steno Cardia Studie erhöhte sich die Sensitivität von 0,83 auf 0,95 ($p<0,001$). In dem Heidelberg ACS Register war eine Verbesserung von 0,93 auf 0,98 zu verzeichnen ($p=0,04$). In der Metaanalyse verbesserte sich die Sensitivität von 0,88 auf 0,9 ($p_{META}=0,03$). Die Spezifität konnte durch eine duale Markerstrategie in dieser Patientengruppe nicht gesteigert werden ($p_{META}>0,5$).

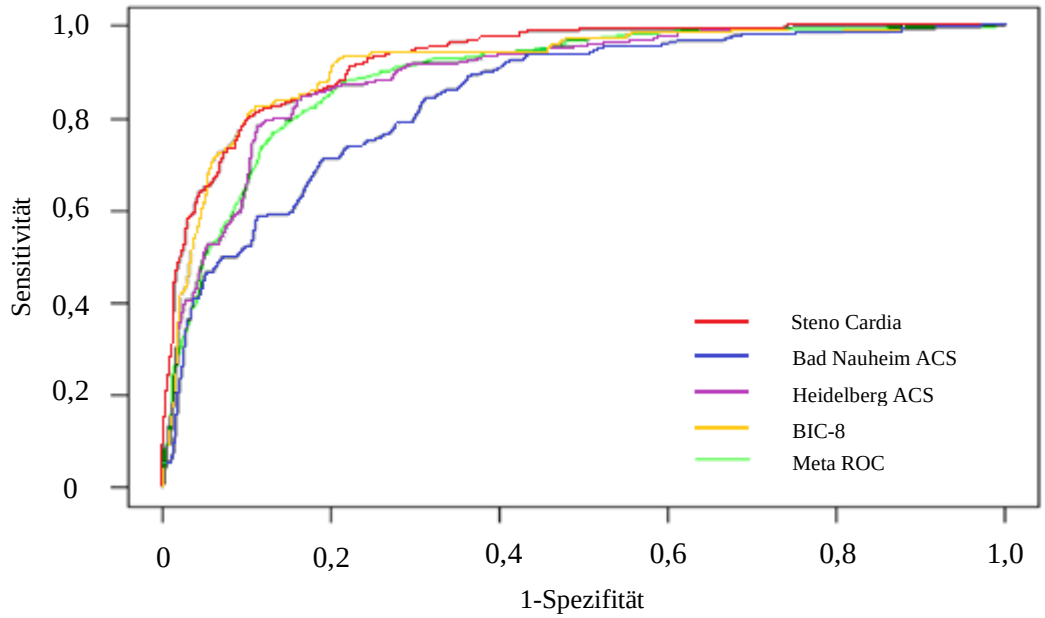
Der NPV und die AUROCs einer einmaligen Troponinbestimmung und der Vergleich mit der dualen Markerstrategie in dieser Gruppe sind in Tabelle 9 und Abbildung 9 abgebildet.

Tabelle 9: NPVs und AUROCs für hs-cTn und Copeptin gemessen bei Patienten mit hs-cTn < LoD (KI= 95%-Konfidenzintervall, Troponin negativ: < LoD der jeweiligen verwendeten Assays, Copeptin negativ: < 10 pmol/L)

	NPV (KI) hs-cTn negativ	NPV (KI) hs-cTn und Copeptin negativ	p-Wert für NPV Verbesserung	AUROC (KI) hs-cTn	AUROC (KI) hs-cTn / Copeptin Score	p-Wert für AUROC Verbesserung
Stenocardia	0,923 (0,895-0,951)	0,971 (0,935-1)	< 0,001	0,931 (0,914-0,947)	0,947 (0,933-0,96)	< 0,001
Bad Nauheim	0,893 (0,806-0,98)	0,957 (0,873-1)	0,09	0,825 (0,775-0,874)	0,86 (0,814-0,906)	0,01
Heidelberg	0,94 (0,88-1)	0,975 (0,914-1)	0,01	0,879 (0,84-0,917)	0,895 (0,862-0,927)	0,03
BIC-8	0,981 (0,929-1)	0,988 (0,931-1)	0,18	0,9 (0,862-0,938)	0,902 (0,862-0,941)	0,31
Meta (mROC)	0,927	0,936		0,897	0,914	0,01

Durch eine zusätzliche Bestimmung von Copeptin konnte in zwei der vier Gruppen eine signifikante Verbesserung hinsichtlich des NPV bzw. des Ausschlusses eines myokardialen Infarktes erreicht werden. In der Stenocardia Studie verbesserte sich der NPV von 0,923 auf 0,971 ($p<0,001$) und in dem Heidelberg ACS Register von 0,94 auf 0,975 ($p=0,01$). In der ROC Analyse erreichte die zusätzliche Bestimmung von Copeptin eine Verbesserung der AUROC in drei der vier Studien: In der Steno Cardia Studie erhöhte sich die AUROC von 0,931 auf 0,947 ($p<0,001$), in dem Bad Nauheim ACS Register von 0,825 auf 0,86 ($p=0,01$) und in dem Heidelberg ACS Register von 0,879 auf 0,895 ($p=0,03$). Die in der Metaanalyse erstellte ROC Kurve für die einmalige Bestimmung von Troponin erzielte eine AUROC von 0,897. Durch die zusätzliche Bestimmung von Copeptin wurde in der Metaanalyse eine signifikante Steigerung auf 0,914 erreicht ($p_{META}=0,01$).

A



B

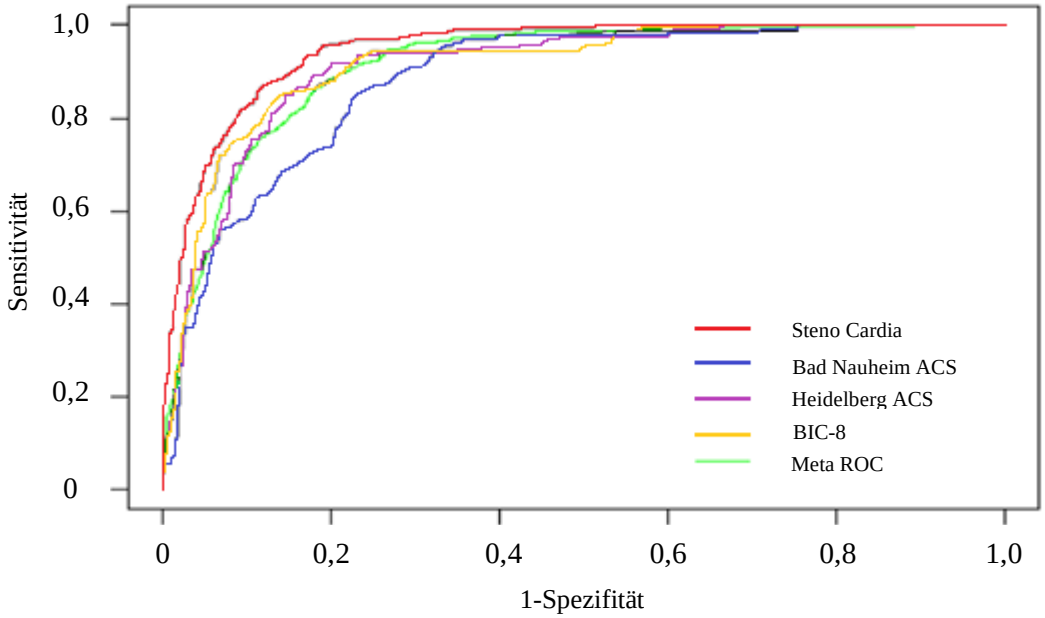


Abbildung 9: AUROCs für hs-cTn (A) und hs-cTn kombiniert mit Copeptin (B) gemessen bei Patienten mit hs-cTn < LOD

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die diagnostische Wertigkeit von Copeptin in einer dualen Markerstrategie mit hochsensitiv gemessenem kardialen Troponin (hs-cTn) bei Patienten mit Verdacht auf ein ACS zu evaluieren, wofür eine Metaanalyse von Ergebnissen aus vier verschiedenen ACS-Registern durchgeführt wurde.

Copeptin in Kombination mit hs-cTn verbesserte die Risikostratifizierung im Hinblick auf den Ausschluss eines AMI in drei der vier Registerstudien, woraus in der Metaanalyse eine signifikante Steigerung der AUROC resultierte.

Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich in der Gruppe der „early-presenters“, welche sich innerhalb von sechs Stunden nach Beschwerdebeginn im Krankenhaus vorstellten.

In der Metaanalyse wurde somit nachgewiesen, dass man durch die Bestimmung von Copeptin in Kombination mit hs-cTn als sogenannte duale Markerstrategie einen robusten zusätzlichen diagnostischen Wert erhält, der dem frühen Ausschluss eines MI dienlich ist.

Im Folgenden werden Grenzwerte, einschließlich jene der hs-cTn in dualen Markerstrategien sowie Algorithmen zum Ausschluss des akuten Myokardinfarktes diskutiert.

4.1 Ergebnisse in den einzelnen Studienzentren

Betrachtet man die Ergebnisse in den einzelnen Studienzentren, so differieren diese auf Grund verschiedener Zusammensetzung der vier Studienkohorten.

In der Routinelabordiagnostik der Studienzentren wurde sowohl hs-cTnI (StenoCardia und BIC-8 Studie) als auch hs-cTnT (Bad Nauheim und Heidelberg) gemessen, die als potentiell gleichwertig hinsichtlich ihrer diagnostischen Aussagekraft eingeschätzt werden (9). Es ergeben sich jedoch Hinweise, dass die diagnostische Leistung von hs-cTnI und hs-cTnT auf Grund unterschiedlicher Grenzwerte variiert (66). Der Grund hierfür könnte darin liegen, dass zunächst hs-cTnT als Goldstandard galt und Diagnosealgorithmen bzw. Grenzwerte auf Basis dieser Tests gewählt wurden, was zu einer schlechteren NPV des hs-cTnI führte (66). Die einfache Extrapolation von Grenzwerten auf hs-cTnI verschlechterte die Leistung dieses Tests, was Neumann et. al zum Anlass nahmen, alternative Grenzwerte für die serielle Bestimmung zu eruieren (6).

Wenn man die Studienzentren hinsichtlich des gemessenen kardialen Troponins gegenüberstellt, so lässt sich eine solche Variation auf Grund der Nutzung zweier verschiedener hs-cTn nicht begründen. Vielmehr könnte die unterschiedliche Zusammensetzung der Studienkohorten von Bedeutung sein und variierende Ergebnisse erklären.

In der BIC-8 Studie zeigen sich in der gesamten Studienpopulation und den zwei Subgruppen abweichende Ergebnisse von denen der drei anderen Studienzentren. Dies ließe sich dadurch erklären, dass eine „all comers" Kohorte untersucht wurde, sich also vermehrt Patienten mit allgemein-internistischen Erkrankungen und Brustschmerzen extrakardialer Genese vorstellten. Im Gegensatz hierzu wurden in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim Hochrisiko-Patienten eingeschlossen, die sich zum größten Teil aus Zuweisungen peripherer Kliniken rekrutierten. Transferpatienten, welche initial in peripheren Kliniken aufgenommen wurden und darauf in eine Studienklinik transportiert wurden, weisen andere Copeptinkonzentrationen auf als solche, welche primär in den Studienzentren aufgenommen wurden (67). Eine verzögerte Copeptinbestimmung kann somit zu falsch negativen Ergebnissen führen, da der Copeptinspiegel bereits unter den zuvor definierten Grenzwert gesunken ist.

Das bereits erwähnte Myokardinfarktmodell der TASH unterstützt diese Vermutung, da in dieser Arbeit bereits nach 24 Stunden Copeptinkonzentrationen gefunden wurden, die den Konzentrationen vor Ablation der septalen Hypertrophie glichen. Es lässt sich schlussfolgern, dass die Bestimmung von Copeptin in den ersten Minuten/Stunden die größte Aussagekraft hat (68).

4.2 Gesamtes Patientenkollektiv

Copeptin hat sich bereits in Studien mit konventionellen, nicht hochsensitiven Troponintests der 4. Generation bewährt (69, 70). So wiesen Keller und Kollegen in einer multizentrischen Studie, in die insgesamt 1386 Patienten eingeschlossen wurden, für konventionelles cTnT alleine eine AUC von 0,84 (0,82–0,87), verglichen mit cTnT/Copeptin 0,93 (0,92–0,95) ($p< 0.001$) nach. In dieser Studienpopulation wurde ebenfalls die Subgruppe der „early-presenters" (AP-Symptomatik einsetzend <3 Std. vs. <6 Std. in der vorliegenden Arbeit) einzeln betrachtet.

Es ergab sich eine Verbesserung der AUC von 0,77 (95% KI: 0,72–0,82) auf 0,9 (95% KI: 0,88–0.93) (p<0,001) und ein NPV von 92,4% für die Kombination aus konventionellem cTn/Copeptin. Resultate dieser Metaanalyse in der Gruppe der „early-presenters“ werden im Folgenden gesondert diskutiert.

Basierend auf den genannten Ergebnissen stellte sich die Frage, ob der zusätzliche Nutzen von Copeptin in dualen Markerstrategien auf konventionelles cTn beschränkt ist, oder ähnlich positive Effekte in Strategien mit hs-cTn nachweisbar sind (69, 68, 71). Im Folgenden soll auf Kinetik, Grenzwerte und spezielle Patientengruppen eingegangen werden.

In der vorliegenden Arbeit erreichte die alleinige Bestimmung von hs-cTn vs. hs-cTn/Copeptin in der Metaanalyse eine Sensitivität von 88% vs. 89% (p=0,03) und einen NPV (mROC) von 93,7% vs. 94,6% im gesamten Patientenkollektiv. Es wurde eine signifikante AUROC Verbesserung von 0,908 auf 0,924 (p=0,02) errechnet, womit gezeigt werden konnte, dass durch die hier untersuchte duale Markerstrategie der Ausschluss eines AMIs optimiert wird. Zusätzlich zeigt die gestiegene AUROC an, dass durch die genutzte Strategie eine verbesserte Unterscheidung von „Ausschluss AMI“ zur „Diagnose AMI“ möglich ist. Ergebnisse anderer Studien unterstützen unsere Resultate:

In einer groß angelegten Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Lipinski et al., welche ebenfalls den additiven Wert des Copeptins in einer dualen Markerstrategie mit hs-cTn untersuchte, wurden Ergebnisse entsprechend zu unserer Arbeit gefunden (70).
Die Basisdaten der insgesamt 9244 Patienten in 14 Studien sind mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Die Sensitivität lag bei 87,8 % (95% KI: 85,5-89,8%) für hs-cTn alleine vs. 95,7% (95% KI: 94,3-96,9%) für die Kombination aus hs-cTn und Copeptin im gesamten Patientenkollektiv. Der NPV für hs-cTn alleine betrug 96,2% (95% KI: 95,4-96,8 %) vs. 98,2% (95% KI: 97,5-98,7%). Im Vergleich zeigte sich also eine ebenso hohe Sensitivität bzw. NPV für die initiale hs-cTn Messung, welche durch die zusätzliche Bestimmung des Copeptins in der Metaanalyse Lipinski et al. und der vorliegenden Arbeit gesteigert wurde. Hinsichtlich der AUROC-Analyse konnte in der vorliegenden Arbeit eine Erhöhung der AUROC von 0,908 für hs-cTn auf 0,924 für hs-cTn/Copeptin (p=0,02) erreicht werden, die sich in der Metaanalyse von Lipinski et al. nicht zeigte: AUROC hs-cTn 0,912 vs. 0,795 für hs-cTn/Copeptin.

Jedoch wurden in dieser Studie ältere Ergebnisse bestätigt, indem zumindest eine Verbesserung der AUROC durch Kombination von Copeptin mit konventionellem cTn gezeigt wurde.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Metaanalyse zeigten Thelin et al. 2013 ebenfalls in einer prospektiven Beobachtungsstudie einen zusätzlichen Nutzen durch die duale Markerstrategie. Durch die Bestimmung von hs-cTnT (Cut-off >14 ng/L und Copeptin Cut-off ≥14 pmol/L) bei Aufnahme wurde ein ACS mit besserer Sensitivität identifiziert als durch die alleinige hs-cTnT Bestimmung: 83% (95% KI: 74-89%) gegenüber 69% (95 % KI: 59-77%), p <0,001. Der NPV betrug 91% (95% KI: 86-94%) versus 89% (95% KI: 84-92%). Die Sensitivität einer ebenfalls durchgeführten seriellen hs-cTnT Messung nach drei bis vier Stunden erreichte 77% (95% KI: 65-86%), (p=0,031). Thelin et al. konnten gleichermaßen zeigen, dass der Ausschluss eines AMI durch die duale Markerstrategie respektive der NPV optimiert wird. Allerdings wurde in dieser Studie keine AUROCs berechnet, was einen direkten Vergleich erschwert.

Bezüglich einer seriellen Bestimmung von hs-cTn hielten die Autoren der obigen Studie fest, dass die kombinierte Messung von Copeptin und hs-cTn bei Aufnahme gleichwertig oder sogar überlegen ist. Wurde dies in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht, unterstützen die Ergebnisse von Thelin et al. ebenfalls die duale Markerstrategie. Jedoch wurde in der obigen Studie nicht die Zeit nach Symptombeginn erfasst, wodurch keine Aussage hinsichtlich diagnostischer Wertigkeit in den „early-presenters“ getroffen werden kann. Die Analyse dieses Patientenkollektivs begründet einen großen Vorteil unserer Studie und konnte durch weitere Studien bestätigt werden (7).

In genereller Betrachtung ermöglicht die hohe Sensitivität der hs-cTn-Tests eine hohe Ausschlussrate an akuten Myokardinfarkten. Der NPV ist diejenige Kenngröße, die für den sicheren Ausschluss eines MI entscheidend ist. Allem voran steht aber die Patientensicherheit und die Vermeidung von falsch-negativen Ergebnissen, sodass Than und Scirica et al. eine Komplikationsrate durch falsch negative Ergebnisse von unter einem Prozent in den ersten 30 Tagen als akzeptabel definierten. Hier ist es in Zukunft notwendig den Beobachtungszeitraum in prospektiven Studien zu verlängern, um die Güte des Ausschlussalgorithmus und den NPV weiter zu validieren (72, 73).

Eine weitere Herausforderung ist, dass der Ausschluss eines MI komplexer ist, als die Bestätigung der Diagnose. Jaffe wies darauf hin, dass dies mehrere Gründe hat. Zum einen werden kritisch kranke und ältere Patienten mit unspezifischen Symptomen oft aus Studien ausgeschlossen. Eine darüber hinaus bestehende Einschränkung der renalen Clearance kann den initial gemessenen Troponinwert anheben (1,12). Schließt man diese Patienten konsequent in Studien ein, so könnten sich die Cut-off Werte für die Bestätigung eines MI erhöhen (74).

Abschließend ist festzuhalten, dass trotz der unterschiedlichen Zusammensetzung der Studienkohorten im gesamten Patientenkollektiv in der Metaanalyse eine additive Wertigkeit für die duale Markerstrategie gezeigt wurde.

4.3 Copeptin in der Gruppe der „early-presenters“

In der vorliegenden Arbeit wurden in der Gruppe der „early-presenters“ diejenigen Patienten zusammengefasst, welche innerhalb von sechs Stunden nach Symptombeginn vorstellig wurden. Besonders in dieser Gruppe scheint eine serielle Messung auf Grund der diagnostischen Lücke des kardialen Troponins obligatorisch, sodass hier die besondere Stärke der untersuchten dualen Markerstrategie vermutet werden kann. In dieser Patientengruppe zeigt die zusätzliche Copeptinbestimmung eine signifikante Verbesserung der Sensitivität von 81% auf 92% und einen NPV von 95,5% in der Metaanalyse. In der AUROC-Analyse erbrachte die duale Markerstrategie einen Trend zur Steigerung auf 0,922 (p=0,06), was durch die bereits guten Ergebnisse der alleinigen Messung des hs-cTn in der AUROC-Analyse erklärt werden kann. Zeigte sich hier in nur jeweils zwei von vier einzelnen Studienkohorten eine signifikante Verbesserung für die Sensitivität und AUROC, so konnte im gesamten „Integral“ mit Hilfe der Metaanalyse ein Nutzen bzw. ein Trend festgestellt werden, welcher in der Lage ist, die klinische Evidenz für eine duale Markerstrategie zu erhöhen.

In einer weiteren Arbeit evaluierten Boeddinghaus et al. frühe Ausschlussalgorithmen in der Subgruppe der „early-presenters“, welche in < 2 Std. und 2-4 Std. Vorstellung nach Beginn der AP-Symptomatik aufgegliedert wurde (75). Einschränkend ist zu erwähnen, dass in der Arbeit ein anderer Troponintest verwand wurde.

Für die initiale Messung von hs-cTnI ergab sich eine Sensitivität und NPV von 100% für den Cut-off in Höhe des LoD (2 ng/L) in beiden Gruppen, wobei ein Cut-off von 5 ng/L vergleichbare Ergebnisse erbrachte und in der Lage war, in beiden Gruppen mehr als die Hälfte der Patienten als „rule-out“ zu klassifizieren. In dem beschriebenen Studiendesign wurden also die in dieser Dissertation definierten Subgruppen „early-presenters“/Patienten mit hs-cTn unter dem LoD kombiniert. Darin besteht einer der Unterschiede, da in der vorliegenden Metaanalyse die leitlinienempfohlene 99. Perzentile als cut-off für hs-cTn in den „early-presenters” genutzt wurde.

Aufgrund der Resultate von Boeddinghaus et al. scheint ein alternativer (geringerer) Cut-off in der genannten Subgruppe ein erfolgsversprechender Ansatz zu sein, der allerdings mit einer sehr geringen Spezifität vergesellschaftet ist (63,2% vs. 85% in unserer Metaanalyse für die alleinige Bestimmung von hs-cTn).

Die Frage, die sich hierbei stellt: Können durch die duale Markerstrategie die übrigen Patienten ausgeschlossen werden?
In einer 2015 publizierten multizentrischen Studie untersuchten Hillinger et al. (9 Zentren in drei europäischen Ländern) 267 (18,6%) Patienten mit AMI aus einer Gruppe von 1439 konsekutiven Patienten, welche sich in der Notaufnahme mit Verdacht auf ACS vorstellten (71). In dieser Studie wurde ebenfalls die Subgruppe der „early-presenters“ untersucht. Dabei wurde der Zeitraum innerhalb von zwei Stunden nach AP-Symptomatik definiert, also vier Stunden kürzer als in der vorliegenden Arbeit. Durch alleinige Messung von hs-cTnT (Cut-off bei <14 ng/L) bei Aufnahme wurde in dieser Subgruppe ein NPV von 88,8% (95% KI: 80,3–94,5%) erreicht. Kombinierte man hs-cTnT <14 ng/L und Copeptin <10 pmol/L, so ergab sich ein NPV von 95,9% (95% KI: 86–99,5%).

In der vorliegenden Arbeit wurde in der Metaanalyse ein NPV von 91,9% für hs-cTn und 95,5% für die Kombination hs-cTn/Copeptin erreicht. Die Studie von Hillinger et al. untersuchte eine für die westlichen Industriestaaten repräsentative Studienpopulation, die vergleichbar mit der in der vorliegenden Metaanalyse ist. Die Performance der dualen Markerstrategie in der Subgruppe der „early-presenters“ ist in beiden oben genannten Studien entsprechend robust, was die Ergebnisse unserer Metaanalyse stützt. Eine zusätzliche Bestimmung von Copeptin und hs-cTnT einer Stunde nach Aufnahme wurde in unserer Studie nicht durchgeführt, obwohl es von großem Interesse ist, um Fast-track

Algorithmen zu evaluieren. Der Ein-Stunden-Copeptinwert verbesserte in der Arbeit von Hillinger et al. den NPV nicht, wohingegen der entsprechende hs-cTnT Messwert zu einer Verbesserung auf 97.9% (95% KI 88.7–100%) führte, die jedoch im Vergleich nicht signifikant besser war als die duale Markerstrategie zum Aufnahmezeitpunkt (p = 0.324).

In Zusammenschau der bisher publizierten Daten und unserer Metaanalyse respektive der Vergleichbarkeit des 0/1 Std. Algorithmus zur initialen Kombination hs-cTn/Copeptin wird der Vorteil einer dualen Markerstrategie in der Gruppe der „early-presenters" deutlich.

Wenn Copeptin in Kombination mit hs-cTn eine hohe Sensitivität bei NPV > 99% bietet und äquivalente oder bessere Ergebnisse hinsichtlich diagnostischer Aussagekraft liefert als die serielle hs-cTn Bestimmung, so kann die vorgestellte Strategie im klinischen Alltag einen zusätzlichen robusten diagnostischen Wert erbringen.

4.4 Copeptin in Patienten mit hs-cTroponin unter dem LoD

In Bezug auf den hs-cTn-Grenzwert zeigte sich bereits durch die Verwendung eines Cut-offs auf Höhe des LoDs eine Möglichkeit des sicheren Ausschlusses des AMI bei alleiniger Messung von hs-cTn (46). Um diese Studienergebnisse zu validieren und den additiven Nutzen einer dualen Markerstrategie in diesem Kontext zu evaluieren, wurde in der vorliegenden Metaanalyse gleichfalls die Untergruppe der Patienten mit dem jeweiligen LoD der einzelnen Assays analysiert.

Hier zeigte sich eine Verbesserung (mROC) des NPV von 92,7% auf 93,6% und eine AUROC-Verbesserung von 0,897 auf 0,914 (p=0,01) in der Metaanalyse. Die Sensitivität steigerte sich ebenfalls signifikant in der Metaanalyse (mROC) von 88% auf 90% (p=0,03) mit einer nicht-signifikanten Veränderung der Spezifität. Somit gelang durch den verbesserten NPV und der AUROC ein optimierter Ausschluss eines AMIs bei gleichzeitig genauerer Diskrimination von positiven und negativen Ergebnissen durch die AUROC-Erhöhung.

In der oben genannten Studie von Body und Kollegen, welche die alleinige Performance von hs-cTnT unter Verwendung des LoD (3 ng/L und 99. Perzentile bei 14 ng/L für den verwendeten Assay) untersuchte, fanden sich Ergebnisse, die das LoD als Cut-off interessant werden lassen: In einer 915 Patienten umfassenden Studie zur Validierung im klinischen Alltag wurde eine Sensitivität von 99,8% (95% KI: 99,1-100%) und ein NPV

von 99.4% (95% KI: 96,6-100%) für die obige Strategie beschrieben. Nur ein Patient (0,6%) mit initialem hs-cTnT unter LoD wies einen späteren Anstieg auf 17ng/L auf. Diese diagnostische Güte wurde zuvor von derselben Forschungsgruppe in einer prospektiven Kohortenstudie nachgewiesen (46). Somit ist ein sicherer MI-Ausschluss mit einer hs-cTnT Konzentration unterhalb des LoD bei gleichzeitiger Unabhängigkeit vom Beschwerdebeginn möglich.

Boeddinghaus et al. verglichen verschiedene „rule-out"-Strategien untereinander und nutzten für hs-cTnI einen Cut-off von 2 ng/L als LoD gegenüber 1,2 ng/L für selbigen Test in der StenoCardia und BIC-8 Studie (75).
Die LoD-Methode schloss in der genannten Publikation einen AMI bei 16% der Patienten mit einer Sensitivität von 100% (95% KI: 99,2-100%) und einem NPV von 100% (95% KI: 99,2-100%) aus, was bedeutete, dass in dieser Untersuchung kein Patient mit AMI als falsch negativ klassifiziert wurde. Insgesamt zeigte sich diese Methode als sicherste Strategie hinsichtlich Sensitivität und NPV aller in der Studie untersuchten Konzepte, welche aus 0/1 Std. Algorithmen mit alternativen Cut-offs (5 ng/L) bestanden. Der alternative Cut-off von 5 ng/L wurde in der vorliegenden Arbeit nicht evaluiert, jedoch konnten durch die Anwendung dieses Cut-offs in der Studie von Boeddinghaus et al. 54% (vs. 16% bei 2ng/L als Cut-off) der Patienten als „rule-out" klassifiziert werden [Sensitivität 97,1% (95% KI: 95,1-98,3%) und NPV 99,1% (95% KI: 98,5–99,5%)]. Dies führte allerdings dazu, dass 0,9% der Patienten, welche als „rule-out" klassifiziert wurden, trotzdem einen AMI erlitten. Hier wird deutlich, dass ein höherer Cut-off zwar in einer größeren Anzahl der Patienten einen AMI ausschließen kann, dies jedoch falsch negative Ergebnisse erzeugt, womit sich Sicherheit und Effektivität wechselseitig beeinflussen (75).
In den einzelnen Studien, welche in der vorliegenden Metanalyse betrachtet wurden, rangiert der NPV zwischen 89,3% (Bad Nauheim ACS-Register) und 98,1% (BIC-8) während die Sensitivität zwischen 83% (StenoCardia) und 99% (Bad Nauheim ACS-Register) für die alleinige initiale Bestimmung von hs-cTn schwankt. Es wird deutlich, dass die obigen Ergebnisse hinsichtlich des LoD als Cut-off nur in einzelnen Studien der vorliegenden Metaanalyse bestätigt werden konnten, was in der beschriebenen Variabilität der einzelnen Studienkohorten begründet ist.
In der AUROC-Analyse zeigte sich in drei der vier Studien eine Verbesserung, was sich auch in der Metaanalyse als signifikante Optimierung zeigte.

Gerade in der beschriebenen Subgruppe war zu evaluieren, ob der „rule-out“-Algorithmus durch die duale Markerstrategie verbessert werden kann. Dies gelang in zwei der vier Studien für den NPV und die Sensitivität. Abschließend ist festzuhalten, dass in der Subgruppe von Patienten mit einem Troponinwert unter dem LoD ein Trend zur Verbesserung des Ausschlusses eines AMI durch die untersuchte Strategie gezeigt wurde.

4.5 Zeitersparnis durch duale Markerstrategie und Ausblick

Die Bestimmung von Copeptin und hs-cTn in einer dualen Markerstrategie kann die Zeit bis zur Eskalation bzw. Deeskalation der Therapie verringern und die Aufenthaltsdauer in der Notaufnahme bzw. im stationären Bereich verkürzen (76). Folglich kann sich eine sichere Entlassung der Patienten mit einer ambulanten und/oder rehabilitativen Weiterbehandlung anschließen. So könnten die Ressourcen der Kliniken effektiver genutzt und damit das Gesundheitssystem entlastet werden.

Bezüglich weiterer Forschungsvorhaben und Validierung dieser Strategie sind folgende Punkte in Erwägung zu ziehen:

Betrachtet man die Publikationen zum Thema hs-cTn/ Copeptin so fällt die Inhomogenität der genutzten (dualen) Markerstrategien auf, wodurch folgende Fragen offenbleiben: Wurden Troponin T oder I Assays verwendet? Wie wurden Grenzwerte für hs-cTn - 99. Perzentile vs. LoD vs. alternative Cut-offs - innerhalb der Markerstrategie gewählt bzw. definiert? In gleicher Weise stellt sich diese Frage für das Copeptin. Es ist daher in Zukunft notwendig, Studien zu den jeweiligen Settings durchzuführen, um die Aussagekraft von detailliert beschriebenen dualen Markerstrategien bewerten bzw. validieren zu können (7). Des Weiteren erscheint Copeptin aufgrund seiner Freisetzungskinetik besonders in der Gruppe der „early-presenters“ von klinischer Relevanz. Somit müssen duale Markerstrategien aus hs-cTn/Copeptin mit fester Test-Kombination und prädefinierten cut-offs hinsichtlich einzelner Subgruppen und besonders in den „early-presenters“ ausgewertet werden, um eine gezielte und sichere Diagnostik zu ermöglichen. Dies wird durch die Etablierung der untersuchten dualen Markerstrategie in der klinischen Routine im Rahmen kontrolliert-randomisierter Studien möglich sein.

4.6 Schlussfolgerung

Gerade aufgrund der vier unterschiedlichen Studienkohorten mit Rekrutierung aus CPUs, Transferpatienten und all-comers-Studien mit niedrig-Risiko Kollektiv, welche sich in erster Linie durch ihre Vortestwahrscheinlichkeit für ein ACS unterscheiden, war es notwendig, eine Metaanalyse zur Optimierung des Evidenzlevels durchzuführen. Die vorliegende Arbeit belegt den additiven Wert von Copeptin in einer dualen Markerstrategie mit den hochsensitiv gemessenen kardialen Troponinen T und I.

Besonders in der Gruppe der „early-presenters“ kann Copeptin zusammen mit einem initial hs-cTn unterhalb der 99. Perzentile dem sicheren und frühen Ausschluss eines ACS dienen. Dies mündet in einer Zeitersparnis für Patient und Arzt, wodurch Kapazitäten in der Notaufnahme und im stationären Aufenthalt frei werden. Auf Grund der steigenden Inzidenz kardialer Erkrankungen, im Speziellen des ACS, können so monetäre Ressourcen geschont werden und rationaler angewendet werden.

4.7 Limitationen

Die vorliegende Arbeit beruht auf einer retrospektiv multizentrischen Studie, es handelt sich nicht um eine kontrolliert-randomisierte Studie. Es wurde in einigen ACS-Registern präselektioniertes Patientengut untersucht, welches eine andere Vortestwahrscheinlichkeit aufweist, als es in einer allgemein-internistischen Notaufnahme der Fall ist.

Die hs-cTn Bestimmung wurde nicht in einem zentralen Kernlabor durchgeführt, sondern in zu den jeweiligen Studienzentren gehörenden Laboren. Darüber hinaus wurden verschiedene Troponin-Assays verwendet, was die Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Studien schmälert. Eine Aufgliederung in der Gruppe der „early-presenters“ nach Präsentationszeitraum in Stunden 1, 2 und 3 nach Aufnahme würde präzisere Rückschlüsse erlauben. Die gleichzeitige Erfassung des Entnahmezeitpunkts und der Probenbearbeitungszeit in den einzelnen Studienzentren ließen ebenfalls weitere Rückschlüsse auf die präanalytische Güte zu.

5 Zusammenfassung

Copeptin hat sich bereits in einer dualen Markerstrategie mit konventionellen, nicht hoch-sensitiven Troponin-Assays zum frühen Ausschluss eines MIs bewährt. Die vorliegende Metaanalyse soll eine duale Markerstrategie von Copeptin und hoch-sensitiven Troponin-Assays (hs-cTn) bewerten.

Es wurden Daten von vier Studien, in die insgesamt 2576 Patienten mit Verdacht auf AMI eingeschlossen wurden, untersucht.

In den vier Studien wurden für die jeweiligen AUROCs (Area under the curve in the receiver operator characteristic) Werte von 0,851 bis 0,955 für die Identifizierung eines AMI berechnet. Bestimmte man Copeptin zusätzlich zu Troponin, so verbesserte sich die AUROC in drei von vier Studien (AUROC von 0,881 bis 0,965; $p<0,01$; $p<0,01$; $p=0,02$; p=ns). In der Metaanalyse der individuellen Patientendaten zeigte sich eine Verbesserung der AUROC von 0,908 auf 0,924 ($p_{META}=0,02$). Diese AUROC Steigerung basiert auf einer signifikanten Verbesserung der Sensitivität ($p_{META}=0,03$). Sobald man die Metaanalyse auf Patienten mit Symptombeginn innerhalb von sechs Stunden vor Aufnahme beschränkte, konnte man eine Optimierung der Sensitivität von 82% auf 91% beobachten ($p_{META}= 0,02$).

Es wurde somit durch die vorliegende Arbeit nachgewiesen, dass man mit der Analyse von Copeptin in einer dualen Markerstrategie in Kombination mit hs-cTn einen robusten zusätzlichen diagnostischen Wert erhält, der dem frühen Ausschluss eines Myokardinfarktes dienlich ist.

6 Summary

Copeptin has shown to amend cardiac troponins to rule-out acute myocardial infarction (AMI) early if using conventional troponin assays. The aim of the present analysis is to evaluate the diagnostic performance of this biomarker combination in the context of high sensitivity troponin assays (hs-cTn).

Data from 4 studies that enrolled a total of 2576 patients with suspected AMI was used. In the individual studies Tn yielded an area under the curve in the receiver operator characteristic analyses (AUROC) ranging from 0.851 to 0.955 for an identification of AMI. Copeptin improved this significantly in 3 studies when added to Tn (AUROC from 0.881 to 0.965; $p<0.01$; $p<0.01$; $p=0.02$; p= ns). Applying a meta-analysis with utilization of the individual patient data showed an improvement from 0.908 to 0.924 ($p=0.02$). This AUROC enhancement is based on a significant increase in sensitivity ($p_{META}=0.03$). If restricting the analysis to patients presenting within 6h after symptom onset, an improvement of the sensitivity from 82% to 91% was observed ($p_{META}=0.02$).

The present study shows the robust additional diagnostic value of copeptin when added to a highly sensitive determined Tn in respect to an early rule-out of AMI.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kinetik der kardialen Biomarker (modifiziert nach Hallbach (30)) *9*
Abbildung 2: Biomarker des akuten Myokardinfarktes *10*
Abbildung 3: Aufbau des Aktinfilamentes der quergestreiften Muskulatur (modifiziert nach Huppelsberg(45)) *11*
Abbildung 4:Pro-AVP. Die Zahlen geben die Positionen der Aminosäuren an. (modifiziert nach Morgenthaler (46)) *13*
Abbildung 5: Anatomische Lokalisation und Physiologie der AVP Freisetzung (modifiziert nach Morgenthaler (46)) *14*
Abbildung 6: Diagnose-Algorithmus des ACS *19*
Abbildung 7: AUROCs für hs-cTn (A) und hs-cTn kombiniert mit Copeptin (B) gemessen bei Aufnahme in allen Studien, um Patienten mit AMI zu identifizieren *30*
Abbildung 8: AUROCs für hs-cTn (A) und hs-cTn kombiniert mit Copeptin (B) gemessen bei Patienten mit AP-Symptomatik < 6 Stunden vor Aufnahme *33*
Abbildung 9: AUROCs für hs-cTn (A) und hs-cTn kombiniert mit Copeptin (B) gemessen bei Patienten mit hs-cTn < LOD *36*

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Läsionstypen und ihre Charakteristika (modifiziert nach Libby und Theroux (9)) *4*
Tabelle 2: Ausgewählte Differenzialdiagnosen des ACS (modifiziert nach Erdmann (24)) *6*
Tabelle 3: Patienten-Charakteristika *27*
Tabelle 4: Sensitivität und Spezifität für hs-cTn und Copeptin gemessen bei Aufnahme bei allen Patienten *28*
Tabelle 5: NPVs und AUROCs für hs-cTn und Copeptin gemessen bei Aufnahme bei allen Patienten *29*
Tabelle 6: Sensitivität und Spezifität für hs-cTn und Copeptin gemessen bei Patienten mit AP-Symptomatik < 6 Stunden vor Aufnahme *31*
Tabelle 7: NPVs und AUROCs für hs-cTn und Copeptin gemessen bei Patienten mit AP-Symptomatik < 6 Stunden vor Aufnahme *32*
Tabelle 8: Sensitivität und Spezifität für hs-cTn und Copeptin gemessen bei Patienten mit hs-cTn < LOD *34*
Tabelle 9: NPVs und AUROCs für hs-cTn und Copeptin gemessen bei Patienten mit hs-cTn < LOD *35*

9 Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
ADH	Antidiuretisches Hormon
AT I	Angiotensin I
AVP	Argininvasopressin
AP	Angina pectoris
CABG	Coronary-Artery-Bypass-Graft
CI	Confidence-Interval (Konfidenzintervall)
CK	Kreatinkinase
CPU	Chest-Pain-Unit
cTn	kardiale Troponine (TnT und TnI)
EKG	Elektrokardiogramm
eGFR	berechnete glomeruläre Filtrationsrate
IAP	Instabile Angina pectoris
IQR	Interquartilsabstand
hs-cTn	hochsensitive kardiale Troponine (TnT und TnI)
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LAD	Left-anterior-descending (Synonym: Ramus interventricularis anterior)
LIMA	Left-internal-mammary-Artery (A. thoracica interna sinistra)
MI	Myokardinfarkt
NPV	negativer Vorhersagewert (negative predictive value)
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-elevations-Myokardinfarkt
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
PCI	perkutane Koronarintervention
RIMA	Right-internal-mammary-Artery (A. thoracica interna dextra)
ROC	Receiver operating characteristic
SD	Standardabweichung

STEMI	ST-Strecken-elevations-Myokardinfarkt
Tn	Troponin
VK	Variationskoeffizient

10 Literaturverzeichnis

1. Mockel M, Searle J, Muller R, Slagman A, Storchmann H, Oestereich P et al. Chief complaints in medical emergencies: do they relate to underlying disease and outcome? The Charité Emergency Medicine Study (CHARITEM). Eur J Emerg Med 2013; 20(2):103–8.

2. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2015.

3. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. Eur Heart J 2014; 35(9):552–6.

4. Sandoval Y, Apple FS. The global need to define normality: The 99th percentile value of cardiac troponin. Clin Chem 2014; 60(3):455–62.

5. Mueller C, Giannitsis E, Christ M, Ordóñez-Llanos J, deFilippi C, McCord J et al. Multicenter Evaluation of a 0-Hour/1-Hour Algorithm in the Diagnosis of Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T. Ann Emerg Med 2016; 68(1):76-87.e4.

6. Neumann JT, Sörensen NA, Schwemer T, Ojeda F, Bourry R, Sciacca V et al. Diagnosis of Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Troponin I 1-Hour Algorithm. JAMA Cardiol 2016; 1(4):397–404.

7. Wildi K, Gimenez MR, Twerenbold R, Reichlin T, Jaeger C, Heinzelmann A et al. Misdiagnosis of Myocardial Infarction Related to Limitations of the Current Regulatory Approach to Define Clinical Decision Values for Cardiac Troponin. Circulation 2015; 131(23):2032–40.

8. G. Morgenthaler. Die Bedeutung von Copeptin als kardiovaskulärer und renaler Biomarker. Herz 2010; 35: 5

9. Rahman A, Broadley SA. Review article: elevated troponin: diagnostic gold or fool's gold? Emerg Med Australas 2014; 26(2):125–30.

10. Hamm CW. Kommentar zu den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnose und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung (NSTE-ACS). Kardiologe 2009; 3(2):81–100.

11. Deshpande A, Birnbaum Y. ST-segment elevation: Distinguishing ST elevation myocardial infarction from ST elevation secondary to nonischemic etiologies. World J Cardiol 2014; 6(10):1067–79.

12. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons From Sudden Coronary Death: A Comprehensive Morphological Classification Scheme for Atherosclerotic Lesions. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2000; 20(5):1262–75.

13. Michael J Davies. CORONARY DISEASE: The pathophysiology of acute coronary syndromes. Heart 2000:361–6.

14. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation 2005; 111(25):3481–8.

15. Packard RRS, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. Clin Chem 2008; 54(1):24–38.

16. Libby P. Inflammation and Atherosclerosis. Circulation 2002; 105(9):1135–43.

17. Shah PK. Circulating Markers of Inflammation for Vascular Risk Prediction: Are they Ready for Prime Time. Circulation 2000; 101(15):1758–9.

18. Biermann J, Neumann A, Hewer A, Wasem J, Erbel R, Neumann T. Einfluss der demographischen Entwicklung auf die stationären Fallzahlen und Kosten deutscher Krankenhäuser. Med Klin (Munich) 2010; 105(12):876–81.

19. Wiesner G, Grimm J, Bittner E. Vorausberechnungen des Herzinfarktgeschehens in Deutschland Zur Entwicklung von Inzidenz und Prävalenz bis zum Jahre 2050: Zur Entwicklung von Inzidenz und Prävalenz bis zum Jahre 2050. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2002; 45(5):438–45.

20. Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56(5-6):650–5.

21. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD et al. Third universal definition of myocardial infarction. Circulation 2012; 126(16):2020–35.

22. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update A Report From the American Heart Association. Circulation 2014; 129(3):399–410.

23. Statistisches Bundesamt. Gestorbene nach ausgewählten Todesursachen: Anzahl der Gestorbenen 2013.

24. Nauta ST, Deckers JW, Akkerhuis M, Lenzen M, Simoons ML, van Domburg RT. Changes in Clinical Profile, Treatment, and Mortality in Patients Hospitalised for Acute Myocardial Infarction between 1985 and 2008. PLoS ONE 2011; 6(11).

25. Vreede JJ de, Gorgels AP, Verstraaten GM, Vermeer F, Dassen WR, Wellens HJ. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. J Am Coll Cardiol 1991; 18(3):698–706.

26. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007; 28(20):2525–38.

27. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Cardiac troponins and mortality in type 1 and 2 myocardial infarction. Clin Chem Lab Med 2016.

28. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Chest pain, dyspnea and other symptoms in patients with type 1 and 2 myocardial infarction. A literature review. Int J Cardiol 2016; 215:20–2.

29. Flachskampf FA, Schmid M, Rost C, Achenbach S, DeMaria AN, Daniel WG. Cardiac imaging after myocardial infarction. Eur Heart J 2011; 32(3):272–83.

30. Erdmann. Klinische Kardiologie [Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße]: Springer; 2006.

31. Savonitto S. Prognostic Value of the Admission Electrocardiogram in Acute Coronary Syndromes. JAMA 1999; 281(8):707.

32. Kim HW, Farzaneh-Far A, Kim RJ. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction: current and emerging applications. J Am Coll Cardiol 2009; 55(1):1–16.

33. Assomull RG, Lyne JC, Keenan N, Gulati A, Bunce NH, Davies SW et al. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. Eur Heart J 2007; 28(10):1242–9.

34. Taegtmeyer H. Tracing cardiac metabolism in vivo: one substrate at a time. J Nucl Med 2010; 51 Suppl 1:80S-87S.

35. Assuncao FB, de Oliveira, Diogo Costa Leandro, Souza VF, Nacif MS. Cardiac magnetic resonance imaging and computed tomography in ischemic cardiomyopathy: an update. Radiol Bras 2016; 49(1):26–34.

36. Jürgen Hallbach. Klinische Chemie und Hämatologie: Biomedizinische Analytik für MTLA und Studium. 3. Auflage: Thieme; 2011.

37. Ingwall JS, Kramer MF, Fifer MA, Lorell BH, Shemin R, Grossman W et al. The creatine kinase system in normal and diseased human myocardium. N Engl J Med 1985; 313(17):1050–4.

38. Uniklinikum Ulm, Leitender Ärztlicher Direktor Prof. Dr. Udo X. Kaisers. Leistungsverzeichnis, Creatinin-Kinase; 2017 [geöffnet am 19.09.2017]. Verfügbar auf: http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/abcd/ck-creatininkinase.html.

39. Universitätsklinikum Ulm Leitender Ärztlicher Direktor Prof. Dr. Udo X. Kaisers. Leistungsverzeichnis, Myoglobin; 2017 [geöffnet am 19.09.2017]. Verfügbar auf: http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/klm/myoglobin.html.

40. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, Morass B, Smidt J, Wagner I et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction by a newly developed rapid immunoturbidimetric assay for myoglobin. Heart 1992; 68(11):462–8.

41. Weber M, Hamm C. Redefinition des Herzinfarkts – Bedeutung von Biomarkern: Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen. Herz 2008; 33(2):115–21.

42. Prof. Dr. Udo X. Kaisers, Universitätsklinikum Ulm. hs-Troponin T, Leistungsverzeichnis: Universitätsklinikum Ulm; 2016. [geöffnet am 19.09.2017]. Verfügbar auf: http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/tuv/troponin-t.html.

43. Kirchgatterer A. Die kardialen Troponine: wird die Bedeutung überschätzt? Eine kritische Analyse der klinischen Relevanz. Journal für Kardiologie - Austrian 1998:287–98.

44. Donnelly R, Millar-Craig MW. Cardiac troponins: IT upgrade for the heart. The Lancet 1998; 351(9102):537–9.

45. J. Huppelsberg, K.Walter. Kurzlehrbuch Physiologie. 3. Auflage: Thieme; 2005.

46. Body R, Burrows G, Carley S, Cullen L, Than M, Jaffe AS et al. High-sensitivity cardiac troponin t concentrations below the limit of detection to exclude acute myocardial infarction: A prospective evaluation. Clin Chem 2015; 61(7):983–9.

47. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. Eur Heart J 2012; 33(18):2252–7.

48. Liebetrau C, Mollmann H, Nef H, Szardien S, Rixe J, Troidl C et al. Release kinetics of cardiac biomarkers in patients undergoing transcoronary ablation of septal hypertrophy. Clin Chem 2012; 58(6):1049–54.

49. Repaske DR, Medlej R, Gultekin EK, Krishnamani MR, Halaby G, Findling JW et al. Heterogeneity in clinical manifestation of autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus caused by a mutation encoding Ala-1--Val in the signal peptide of the arginine vasopressin/neurophysin II/copeptin precursor. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(1):51–6.

50. Birnbaumer M. Vasopressin receptors. Trends Endocrinol Metab 2000; 11(10):406–10.

51. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. Clin Chem 2006; 52(1):112–9.

52. Bhandari SS, Loke I, Davies JE, Squire IB, Struck J, Ng LL. Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals. Clin Sci (Lond) 2009; 116(3):257–63.

53. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. Trends in Endocrinology & Metabolism 2008; 19(2):43–9.

54. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. Circulation 2007; 115(16):2103–10.

55. Liebetrau C, Nef H, Szardien S, Dörr O, Willmer M, Voss S et al. Release kinetics of copeptin in patients undergoing transcoronary ablation of septal hypertrophy. Clin Chem 2013; 59(3):566–9.

56. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. Lancet 1978; 1(8058):263.

57. Mehta Shamir R., Granger Christopher B., Boden William E., Steg Philippe Gabriel, Bassand Jean-Pierre, Faxon David P. et al. Early versus Delayed Invasive Intervention in Acute Coronary Syndromes.

58. Ndrepepa G, Mehilli J, Schulz S, Iijima R, Keta D, Byrne RA et al. Patterns of Presentation and Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndromes. Cardiology 2009; 113(3):198–206.

59. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. N Engl J Med 2008; 358(4):331–41.

60. Deb S, Wijeysundera HC, Ko DT, Tsubota H, Hill S, Fremes SE. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. JAMA 2013; 310(19):2086–95.

61. Ranasinghe I, Alprandi-Costa B, Chow V, Elliott JM, Waites J, Counsell JT et al. Risk Stratification in the Setting of Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes 1999-2007. Am J Cardiol 2011; 108(5):617–24.

62. Mårtensson S, Gyrd-Hansen D, Prescott E, Andersen PK, Zwisler A-DO, Osler M. Trends in time to invasive examination and treatment from 2001 to 2009 in patients admitted first time with non-ST elevation myocardial infarction or unstable angina in Denmark. BMJ Open 2014; 4(1):e004052.

63. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang Y, Hendriksen S et al. Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med 2006; 145(4):247.

64. Delong et al. Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach. Biometrics 1988; (44):837-845.

65. Riley RD, Thompson JR, Abrams KR. An alternative model for bivariate random-effects meta-analysis when the within-study correlations are unknown. Biostatistics 2008; 9(1):172–86.

66. Pickering JW, Greenslade JH, Cullen L, Flaws D, Parsonage W, Aldous S et al. Assessment of the European Society of Cardiology 0-Hour/1-Hour Algorithm to Rule-Out and Rule-In Acute Myocardial Infarction. Circulation 2016; 134(20):1532–41.

67. Horstmann C. Verbesserte Risikostratifizierung von Patienten mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung durch hochsenitiv gemessenes Troponin T und Copeptin 2014.

68. Thelin et al. The combination of high sensitivity troponin T and copeptin facilitates early rule-out of ACS: a prospective observational study. BMC Cardiovasc Disord 2013; (13).

69. Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopp L, Ojeda FM et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2010; 55(19):2096–106.

70. Lipinski MJ, Escárcega RO, D'Ascenzo F, Magalhães MA, Baker NC, Torguson R et al. A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2014; 113(9):1581–91.

71. Hillinger P, Twerenbold R, Jaeger C, Wildi K, Reichlin T, Rubini Gimenez M et al. Optimizing Early Rule-Out Strategies for Acute Myocardial Infarction: Utility of 1-Hour Copeptin. Clin Chem 2015; 61(12):1466–74.

72. Martin Than, Mel Herbert, Dylan Flaws, Louise Cullen, Erik Hess, Judd E. Hollander et al. What is an acceptable risk of major adverse cardiac event in chest pain patients soon after discharge from the Emergency Department?

73. Scirica BM, Morrow DA. In Search of the 1-Hour Rule-Out for Acute Myocardial Infarction. Clin Chem 2015; 61(12):1427–9.

74. Jaffe AS. TRAPID or Trapped? Ann Emerg Med 2016; 68(1):88–91.

75. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Wildi K, Badertscher P, Cupa J et al. Direct Comparison of 4 Very Early Rule-Out Strategies for Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin I. Circulation 2017; 135(17):1597–611.

76. Maisel A, Mueller C, Neath S-X, Christenson RH, Morgenthaler NG, McCord J et al. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction). J Am Coll Cardiol 2013; 62(2):150–60.

11 Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

_____ _____

Ort, Datum Unterschrift

12 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. C. W. Hamm und Herrn Prof. Dr. C. Liebetrau für die Überlassung des Themas und Herrn Prof. Dr. C. Liebetrau, Herrn Dr. J. S. Wolter sowie Herrn Prof. Dr. Till Keller für die Betreuung meiner Arbeit. Ebenfalls möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Franz-Grödel Instituts bedanken. Last but not least möchte ich mich für die unermüdliche Unterstützung und Ratschläge meiner Familie bedanken.