

**Verbesserte Risikostratifizierung von Patienten mit Verdacht auf ein akutes  
Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung durch hochsensitiv gemessenes  
Troponin T und Copeptin**

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

VORGELEGT VON

CATHARINA U. E. HORSTMANN, GEB. IN SCHWEINFURT

Gießen 2013

Aus der Kerckhoff Klinik Bad Nauheim

Abteilung Kardiologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Christian W. Hamm

Gutachter: Prof. Dr. H. Möllmann

Gutachter: Prof. Dr. H. Renz

Tag der Disputation: 06.05.2014

*Gewidmet meinen lieben Eltern*

*„On ne voit bien qu'avec le coeur. L'essentiel est invisible pour les yeux.“*

*Antoine de Saint-Exupéry. Le Petit Prince*

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b><u>EINLEITUNG</u></b>	<b>4</b>
<b>1.1</b>	<b>PATHOPHYSIOLOGIE DER KORONAREN HERZKRANKHEIT</b>	<b>5</b>
<b>1.2</b>	<b>DIAGNOSTIK BEI VERDACHT AUF AKUTES KORONARSYNDROM</b>	<b>6</b>
1.2.1	BIOMARKER IN DER DIAGNOSTIK DES AKUTEN KORONARSYNDROMS	7
1.2.2	ETABLIERTE BIOMARKER ZUR DIAGNOSTIK DES AKUTEN KORONARSYNDROM	8
1.2.3	DIE KARDIALEN TROPONINE	9
1.2.4	COPEPTIN	11
<b>1.3</b>	<b>THERAPIE DES AKUTEN KORONARSYNDROMS</b>	<b>14</b>
1.3.1	MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DES AKUTEN KORONARSYNDROMS	14
1.3.2	KORONARANGIOGRAPHIE UND REVASKULARISATION	15
<b>2</b>	<b><u>PATIENTEN UND METHODIK</u></b>	<b>16</b>
<b>2.1</b>	<b>STUDIENPOPULATION</b>	<b>16</b>
<b>2.2</b>	<b>EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN</b>	<b>16</b>
2.2.1	EINSCHLUSSKRITERIEN	16
2.2.2	AUSSCHLUSSKRITERIEN	17
<b>2.3</b>	<b>UNTERSUCHUNGS- UND BEHANDLUNGSABLAUF</b>	<b>17</b>
<b>2.4</b>	<b>VERLAUFSBEOBACHTUNG</b>	<b>18</b>
<b>2.5</b>	<b>LABORDIAGNOSTIK</b>	<b>18</b>
2.5.1	COPEPTIN	18
2.5.2	KARDIALES TROPONIN T	18
<b>2.6</b>	<b>DATENSCHUTZ</b>	<b>19</b>
<b>2.7</b>	<b>STATISTISCHE ANALYSE</b>	<b>19</b>
<b>2.8</b>	<b>ZIEL DER STUDIE</b>	<b>21</b>
<b>3</b>	<b><u>ERGEBNISSE</u></b>	<b>22</b>

<b>3.1</b>	<b>PATIENTEN CHARAKTERISTIKA .....</b>	<b>22</b>
3.1.1	PATIENTEN MIT NICHT-ST-HEBUNGS-MYOKARDINFARKT .....	22
3.1.2	PATIENTEN MIT INSTABILER ANGINA PECTORIS .....	23
3.1.3	PATIENTEN OHNE AKUTES KORONARSYNDROM.....	23
<b>3.2</b>	<b>ZEITINTERVALLE UND PROZEDURALE BEFUNDE .....</b>	<b>24</b>
<b>3.3</b>	<b>LABORMESSUNGEN .....</b>	<b>26</b>
3.3.1	MEDIANE KONZENTRATIONEN DER EINZELNEN BIOMARKER .....	28
3.3.2	KOMBINATION VON KARDIALEM TROPONIN T UND COPEPTIN.....	30
3.3.3	LABORMESSUNGEN IN ABHÄNGIGKEIT DER VERLEGUNG DER PATIENTEN .....	31
3.3.4	GRENZWERTBESTIMMUNGSKURVEN FÜR DIE VERSCHIEDENEN BIOMARKER .....	32
<b>3.4</b>	<b>VERLAUFSBEOBACHTUNG.....</b>	<b>34</b>
3.4.1	VERLAUFSBEOBACHTUNG NACH 6 MONATEN.....	34
3.4.2	VERLAUFSBEOBACHTUNG NACH 5 JAHREN.....	35
<b>4</b>	<b><u>DISKUSSION .....</u></b>	<b><u>38</u></b>
<b>4.1</b>	<b>BIOMARKER ZUR DIAGNOSE DES ACS.....</b>	<b>38</b>
4.1.1	HOCHSENSITIV GEMESSENES KARDIALES TROPONIN T IN DER DIAGNOSTIK DES ACS ..	39
4.1.2	COPEPTIN IN DER DIAGNOSE DES ACS .....	42
<b>4.2</b>	<b>BIOMARKER UND PROGNOSE DES ACS.....</b>	<b>45</b>
4.2.1	HOCHSENSITIV GEMESSENES KARDIALES TROPONIN ALS PROGNOTISCHER BIOMARKER BEIM ACS .....	45
4.2.2	COPEPTIN ALS PROGNOTISCHER BIOMARKER .....	46
<b>4.3</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG .....</b>	<b>48</b>
<b>4.4</b>	<b>LIMITATIONEN .....</b>	<b>49</b>
<b>5</b>	<b><u>ZUSAMMENFASSUNG .....</u></b>	<b><u>50</u></b>
<b>6</b>	<b><u>SUMMARY .....</u></b>	<b><u>52</u></b>
<b>7</b>	<b><u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</u></b>	<b><u>54</u></b>

<b>8</b>	<b><u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>56</u></b>
<b>9</b>	<b><u>TABELLENVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>58</u></b>
<b>10</b>	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>59</u></b>
<b>11</b>	<b><u>ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION .....</u></b>	<b><u>66</u></b>
<b>12</b>	<b><u>DANKSAGUNG .....</u></b>	<b><u>67</u></b>

## **1 EINLEITUNG**

Die koronare Herzkrankheit (KHK) und ihre Folgen stehen an oberster Stelle der Todesursachenstatistik westlicher Industrienationen. (1)

In Europa stellen sich jährlich ca. 10 Millionen Patienten mit Thoraxschmerz und Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom (ACS) in einer Notaufnahme vor. Bei mehr als zwei Drittel dieser Patienten werden nicht-koronare Herzerkrankungen oder extrakardiale Erkrankungen diagnostiziert, was zu unnötiger Hospitalisierung führt und gleichzeitig die Bettenkapazität der Notaufnahmen bzw. Chest Pain Units (CPU) einschränkt. (2)

Die Differenzierung der Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und mit Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) von anderen Ursachen des Thoraxschmerzes stellt regelmäßig eine Herausforderung in der klinischen Praxis dar, insbesondere wenn eindeutige klinische Symptome und elektrokardiographische Veränderungen fehlen. (Abb.1)

Die kardialen Troponine I und T (cTnI und cTnT) sind ein zentraler Bestandteil in der Diagnostik dieser Patienten, jedoch führt die diagnostische Lücke in den ersten Stunden nach Schmerzbeginn mit der Notwendigkeit zur wiederholten Troponinbestimmung zu Zeitverzögerungen. Hochsensitive Troponinassays bieten inzwischen eine verbesserte Präzision an der unteren Detektionsgrenze mit diagnostischen Informationsmöglichkeiten. Jedoch ist in der Regel immer noch eine Verlaufskontrolle nach 3 Stunden erforderlich um einen Myokardinfarkt auszuschließen.

Somit ist die Evaluierung anderer Biomarker zur erweiterten Risikostratifizierung von großem klinischem, logistischen und damit auch wirtschaftlichem Interesse.

Copeptin, ein neurohumoraler Biomarker, wird als Bestandteil des Arginin-Vasopressin (AVP)- Prohormons von der Neurohypophyse sezerniert. Diese Sekretion ist bei Stressreaktionen, wie beispielsweise während eines akuten Myokardinfarktes (AMI) erhöht, so dass die Copeptinkonzentration unmittelbar nach Einsetzen der myokardinfarktbedingten Angina pectoris ansteigt. Somit könnte hypothetisch, bei initial nicht erhöhter Troponinkonzentration (<99. Perzentile) und zeitgleich normwertigem Copeptin, ein Myokardinfarkt schneller ausgeschlossen werden. Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass eine erhöhte Copeptinkonzentration prädiktiven Wert im Hinblick auf die Mortalität im Verlauf besitzt. (3)

In der vorliegenden Arbeit soll die Frage geklärt werden, ob die Bestimmung von Copeptin, zusätzlich zu hochsensitiv gemessenem kardialen Troponin T, die Diagnostik und Risikostratifizierung bei Patienten mit Verdacht auf ein ACS verbessern kann.

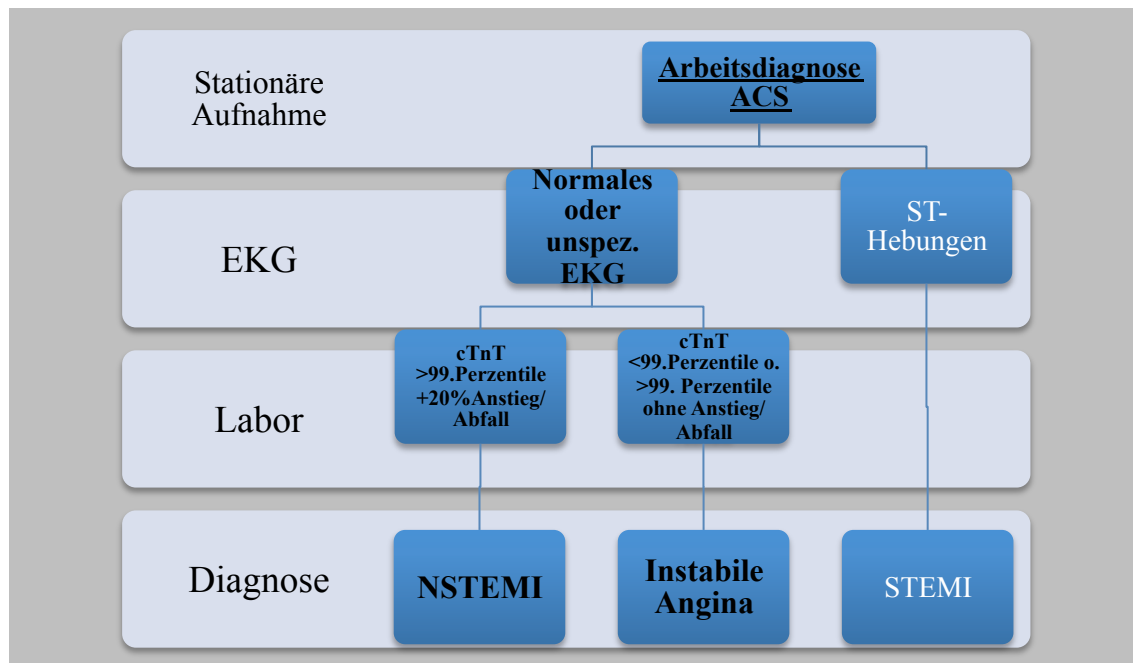


Abb.1: Spektrum des ACS

## 1.1 Pathophysiologie der koronaren Herzkrankheit

Die KHK ist die Manifestation der Atherogenese an den Koronararterien als Folge verschiedener endogener und exogener Faktoren. Die Prognose wird bestimmt durch die Progression der Arteriosklerose und das Auftreten von Komplikationen infolge einer chronischen oder akuten Myokardischämie resultierend aus einer Plaqueruptur oder hämodynamisch relevanter Koronarstenosierung.

Das ACS ist meistens gekennzeichnet durch die Plaqueruptur oder Erosion mit lokaler Aggregation von Thrombozyten. (4)

Bei einem ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI) kommt es typischerweise zu einer kompletten Verlegung des Koronarlumens durch einen Thrombus. Dagegen bildet sich beim Nicht-ST-Streckenhebungs-ACS (NSTEMI-ACS) ein plättchenreicher „weißer“ Thrombus an der Stelle der Plaqueruptur, wobei meist noch ein Restfluss im Koronargefäß nachweisbar ist. (5) Teile dieses Thrombus können in weiter distal gelegene Gefäßabschnitte embolisieren und verursachen dort umschriebene



Myokardzellnekrosen, die anhand von Troponinerhöhungen im Blut zu erkennen sind. (5)

In seltenen Fällen kommt es, unabhängig von einer KHK, zur myokardialen Ischämie mit nachfolgender Myokardnekrose. Als Beispiele sind die Thromboembolie bei Vorhofflimmern, die Arteriitis, die Typ-A Dissektion der Aorta oder kongenitale Fehlbildungen wie das Bland-White-Garland Syndrom zu nennen.

## **1.2 Diagnostik bei Verdacht auf Akutes Koronarsyndrom**

Die Diagnostik stützt sich auf die Erhebung der Anamnese, die körperliche Untersuchung mit der Durchführung eines 12-Kanal-Elektrokardiogramms (EKG), die Bestimmung von kardialen Biomarkern im Blutserum oder -plasma sowie nicht-invasive bildgebende Verfahren wie beispielsweise die Echokardiographie, Koronar-CT oder kardiale Magnetresonanztomographie (MRT). Die klinischen Symptome von ACS-Patienten sind typischerweise ein retrosternales Druck- oder Beklemmungsgefühl („Angina pectoris“) ausstrahlend in den linken Arm, den Nacken oder den Hals. Nicht selten präsentieren sich atypische Symptome wie eine Ausstrahlung ins Epigastrium oder Dyspnoe. Besonders häufig wird dies bei älteren Patienten (>75 Jahre), bei Frauen und bei Patienten mit Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder Demenz beobachtet. (6)

Bei Patienten mit Verdacht auf ein ACS sollte innerhalb von 10 Minuten nach der Vorstellung ein 12-Kanal EKG zur Unterscheidung zwischen STEMI und NSTEMI-ACS geschrieben werden. Patienten mit einem STEMI sollten sich einer sofortigen Koronarangiographie mit nachfolgender Koronarintervention unterziehen, ohne dass weitere diagnostische Maßnahmen abzuwarten sind. (7)

Bei fehlendem Nachweis einer ST-Streckenhebung sind zusätzliche laborchemische und bildgebende Verfahren erforderlich, um einen Myokardinfarkt auszuschließen, bzw. die Diagnose der instabilen Angina oder des NSTEMI zu stellen.

Elektrokardiographische Hinweise für ein NSTEMI-ACS sind T-Wellen Veränderungen oder ST-Streckensenkungen. (8) Bei etwa 20% aller Patienten mit NSTEMI-ACS sind ST-Streckensenkungen und bei 25% T-Negativierungen zu finden. (7) Dabei ist eine negative T-Welle prognostisch günstiger als eine ST-Streckensenkung (>1mm) da Letzteres mit einer höheren Inzidenz für Tod und Myokardinfarkt assoziiert ist. (9) Die Anzahl der Ableitungen mit ST-Streckensenkungen als auch das Ausmaß der

Streckensenkungen in mm korreliert mit dem Schweregrad der Myokardischämie und der Prognose. (10;11)

Für die Risikostratifizierung von ACS-Patienten wurden verschiedene Risikoscores entwickelt, welche hauptsächlich auf anamnestischen und klinischen Daten beruhen. Hierbei ist insbesondere der GRACE Risiko Score zu nennen, der an einer unselektierten ACS-Population erhoben und validiert wurde. Mit dem GRACE Risiko Score lässt sich das individuelle Risiko für einen Myokardinfarkt und Tod während des Krankenhausaufenthaltes und im 6-Monatsverlauf abschätzen. (12;13) Aus Studiendaten geht hervor, dass von einer frühen invasiven und medikamentösen Therapie vor allem die Hochrisiko-Patienten, d.h. Patienten mit einem GRACE Risiko Score >140 Punkte profitieren. (14)

### **1.2.1 Biomarker in der Diagnostik des akuten Koronarsyndroms**

Im Wesentlichen sind Biomarker der Myokardzellnekrose und solche Biomarker, welche die myokardiale Funktion widerspiegeln sowie inflammatorische Biomarker in der klinischen Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf ACS zu unterscheiden. (Abb. 2) Die kardialen Biomarker ermöglichen die Diagnosestellung, insbesondere in Abwesenheit von eindeutigen EKG-Veränderungen wie der ST-Streckenhebung und erlauben eine individuelle Risiko- und Prognoseabschätzung mit nachfolgender Therapieentscheidung. (15)

In den vergangenen zwei Jahrzehnten wurden diverse Biomarker zur Verbesserung der Akutdiagnostik und Risikostratifizierung untersucht, wobei sich bisher in der klinischen Anwendung nur die kardialen Troponine durchgesetzt haben. (16;17)

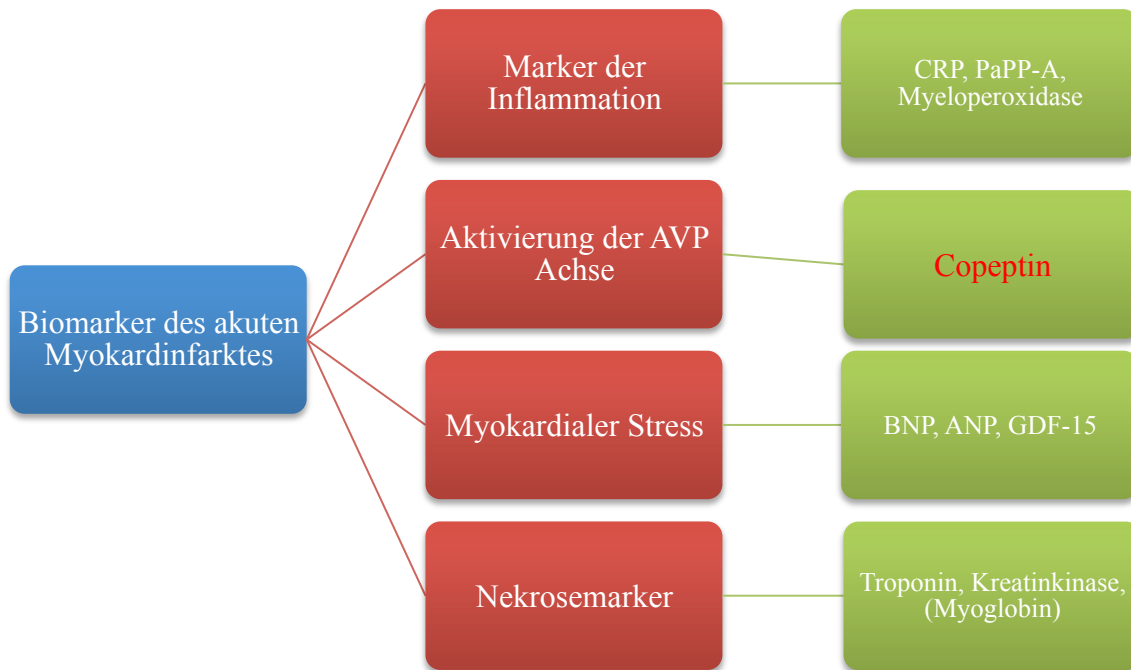


Abb. 2: Biomarker des akuten Myokardinfarktes (CRP= C-reaktives Protein; PaPPA=Pregnancy-associated Plasmaprotein A; AVP=Arginin Vasopressin Prohormon; BNP=Brain Natriuretic Peptide; ANP=Atriales natriuretisches Peptid; GDF-15= Growth differentiation factor 15).

Der optimale kardiale Biomarker lässt sich wie folgt definieren (18):

- 1) möglichst herzspezifisch,
- 2) hochemsensitiv,
- 3) zur Frühdiagnose geeignet,
- 4) assoziiert mit der langfristigen Prognose,
- 5) rasch, präzise und kostengünstig messbar.

### 1.2.2 Etablierte Biomarker zur Diagnostik des akuten Koronarsyndrom

Die Kreatinkinase (CK) fand als erster kardialer Biomarker Verwendung im klinischen Alltag, zeichnet sich allerdings durch eine geringe Spezifität aus. Die CK-MB, als kardiale Isoform, ist spezifischer als die CK, da sie hauptsächlich im Myokard

vorkommt. Sie ist 4-6 Stunden nach Beginn der Myokardischämie im Blut erhöht messbar.

Die CK-MB galt über mehr als 20 Jahre als biochemischer Goldstandard für die Diagnosestellung des NSTEMI und besitzt weiterhin bei Erhöhung nicht nur diagnostische, sondern auch prognostische Aussagekraft. (19)

Myoglobin ist ein Muskelprotein, das eine sauerstoffbindende Hämgruppe enthält und für den intramuskulären Sauerstoffverbrauch zuständig ist. Bereits zwei Stunden nach Schädigung einer Herz- oder Skelettmuskelzelle lassen sich erhöhte Konzentrationen im Blut detektieren. Maximalwerte sind nach 6-12 Stunden messbar und mit einer Normalisierung im Blut ist nach 24-36 Stunden zu rechnen. Allerdings ist Myoglobin nicht herzspezifisch und sowohl nach exzessiver körperlicher Anstrengung als auch bei Niereninsuffizienz und nach intramuskulären Injektionen lassen sich erhöhte Spiegel nachweisen. (20) Aus den prädiktiven Werten von Myoglobin für einen Myokardinfarkt (negativ prädiktiver Wert 98%, positiv prädiktiver Wert 64%) lässt sich ableiten, dass der Ausschluss eines kardialen Ereignisses der einzige Nutzen im Rahmen kardialer Ischämiediagnostik ist. Deshalb wird die alleinige Bestimmung von Myoglobin für die Routinediagnostik und Risikostratifizierung beim ACS nicht empfohlen. (21)

### **1.2.3 Die kardialen Troponine**

Seit mittlerweile mehr als einem Jahrzehnt hat sich Messung der kardialen Troponine cTnT und cTnI als biochemischer Goldstandard in der Diagnostik des ACS durchgesetzt. Troponine sind Proteinkomplexe und kommen in allen Muskelgeweben vor. Troponin T gehört der Gruppe der myofibrillären Proteine des quergestreiften Muskels an und bildet zusammen mit Troponin I und Troponin C den Troponinkomplex, der Bestandteil des dünnen Aktinfilamentes ist. (Abb. 3) Der Troponinkomplex reguliert die Kalziumaktivierung der Kontraktion und moduliert so die kontraktile Funktion des quergestreiften Muskels.

Nur ein geringer Anteil von Troponin (ca. 5%) ist im Zytoplasma zu finden. (22) Durch den Verlust der Zellmembranintegrität im Rahmen einer Myokardzellnekrose wird zunächst dieses Troponin freigesetzt, gefolgt vom gebundenen Troponinkomplex.

Neben der infarktbedingten Myokardzellnekrose führen auch andere myokardiale Erkrankungen zu einer Troponinfreisetzung, so zum Beispiel ein toxischer Myokardschaden, eine Myokarditis oder eine Contusio cordis. Allerdings können auch nicht kardiale Erkrankungen zur Troponinerhöhung führen wie z.B. der Schlaganfall, die terminale Niereninsuffizienz und die Hypothyreose. (23)

Der Nachweis erhöhter Troponinkonzentrationen im zirkulierenden Blut ist 3 bis 4 Stunden nach Beginn der Myokardischämie zu erwarten. Aufgrund der langsamen Proteolyse des kontraktilen Apparates ist eine erhöhte Troponinkonzentration noch bis zu zwei Wochen nach stattgehabtem Myokardinfarkt nachweisbar.

Der genaue Zeitpunkt des Beginns der Myokardnekrose ist beim AMI klinisch meist schwer zu bestimmen. Im Rahmen einer therapeutischen Myokardnekrose bei Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie wurden bereits 60 Minuten nach Induktion der Ischämie mittels transkoronarer Ablation der septalen Hypertrophie (TASH) erhöhte Troponinwerte gemessen. (24) Unter Verwendung eines hochsensitiven Assays zeigten sich sogar schon nach 15 Minuten deutlich erhöhte Werte. Obwohl es bei der TASH und beim AMI zur Myokardzellnekrose kommt, kann die Troponinfreisetzung nach der Alkohol induzierten Nekrose von der beim AMI nur partiell verglichen werden. Die Troponin Freisetzung hängt von weiteren Faktoren wie z.B. der Durchblutung ab. (24)

Die diagnostische und prognostische Aussagekraft der Troponine hinsichtlich Myokardinfarkt oder Tod wurde 1992 erstmals gezeigt. (25) Seit dem Jahr 2000 sind sie die Biomarker der Wahl für die Diagnosestellung eines Myokardinfarktes. (26)

Laut Definition der ESC/ACC/AHA/WHF Task Force wird ein akuter Myokardinfarkt als Nachweis von cTnI oder cTnT oberhalb der 99. Perzentile mit Anstieg oder Abfall gegenüber der Ausgangskonzentration in Verbindung mit klinischen Symptomen definiert. (27)

Dank der Entwicklung hochsensitiver Troponassays (hs-cTnT) ist jetzt auch die Messung von Konzentrationen unterhalb der 99. Perzentile mit einer ausreichenden analytischen Genauigkeit (Variationskoeffizient <10%) möglich. Aufgrund der hohen Sensitivität der neueren Troponintests können bereits geringe myokardiale Zellnekrosen detektiert werden und somit Myokardinfarkte früher erkannt sowie auch ausgeschlossen werden. (28;29) Allerdings ist die notwendige Höhe des Anstiegs bzw. Abfalls

gegenüber der Ausgangskonzentration noch Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion. (30)

Die verbesserte Sensitivität führt dazu, dass bei vermeintlich gesunden Probanden erhöhte Troponinkonzentrationen messbar sind, die allerdings auch mit einer schlechten Prognose assoziiert sind. (31) Aufgrund der interindividuellen Unterschiede der Troponinkonzentration nimmt man an, dass der gemessene Wert den normalen Umsatz an Kardiomyozyten oder andere bisher nicht bekannte Mechanismen widerspiegelt. (32)

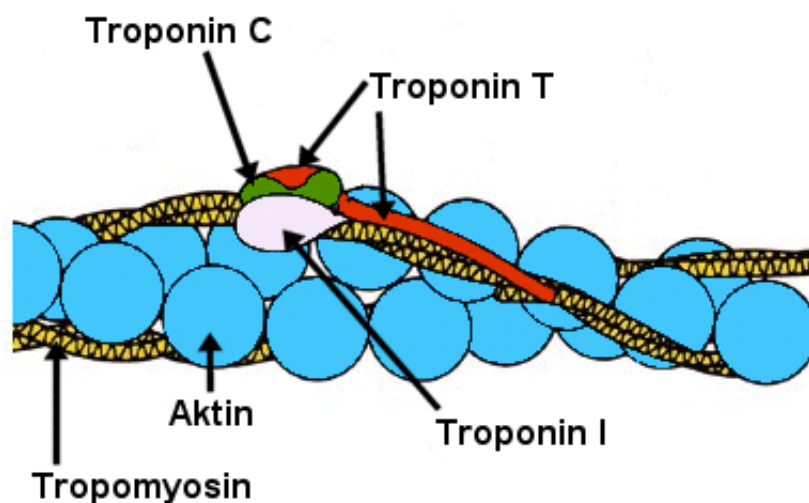


Abb. 3: Schematische Darstellung des Aktinfilamentes, des so genannten dünnen Filaments mit seinen fünf Bestandteilen.  
([http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef\\_troponin.htm](http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef_troponin.htm); Zugriff am 27.11.2012)

#### 1.2.4 Copeptin

Ein neuartiger Ansatz für die biochemische Diagnostik in der Frühphase des ACS ist die Messung neurohumoraler Biomarker wie beispielsweise Copeptin. Copeptin ist ein aus 39 Aminosäuren bestehendes Glykopeptid, das als c-terminaler Teil des AVP-Prohormons abgespalten wird. (Abb. 4) Es wurde erstmals 1972 beschrieben. (33) Als eines der Schlüsselhormone des menschlichen Körpers ist AVP, auch bekannt als antidiuretisches Hormon, für die Modulation vieler kardiovaskulärer und renaler Funktionen verantwortlich.



Abb. 4: Das Prohormon von AVP. Die Zahlen geben die Positionen der Aminosäuren des Präprohormons an. ([www.copeptin.com/copeptinbasics/Arginin Vasopressin Precursor peptide.jpg/image preview](http://www.copeptin.com/copeptinbasics/Arginin_Vasopressin_Precursor_peptide.jpg/image_preview); Zugriff am 24.11.2012)

Die Synthese und Sekretion von Vasopressin und damit auch Copeptin unterliegt verschiedenen neurohumoral interagierenden endokrinen Mechanismen. Die Nuclei paraventriculares und supraoptici im Hypothalamus sind Bildungsort für das Prohormon. Nach der Synthese folgt der axonale Transport zum Hypophysenhinterlappen. Während des Transports werden aus dem Prohormon die Peptide AVP, Neurophysin II und Copeptin abgespalten. (Abb. 5) Die Sekretion aller drei Peptide wird durch hämodynamische und osmotische Stimuli reguliert. Copeptin wird äquimolar mit Vasopressin sezerniert und ist im Gegensatz zu Vasopressin aufgrund seiner stabileren Form besser messbar. (34;35) Der Plasmaspiegel von Copeptin verhält sich bei Veränderung der Osmolalität und bei hypotensiven Kreislaufzuständen simultan zu den Veränderungen des Vasopressin. (36) Es ist keine Korrelation des Serumspiegels mit dem Alter zu verzeichnen. (35)

Copeptin ist bei verschiedenen akuten Erkrankungen wie beispielsweise Sepsis, Schock und auch bei kardiovaskulären Erkrankungen in erhöhter Konzentration messbar und besitzt diagnostischen und prognostischen Wert. (37) Bereits vor über 30 Jahren konnte festgestellt werden, dass AVP beim AMI erhöht messbar ist. (38;39) Allerdings hat sich die Messung von AVP zum damaligen Zeitpunkt wegen technischer und präanalytischer Schwierigkeiten in der klinischen Laborroutine nicht durchsetzen können.

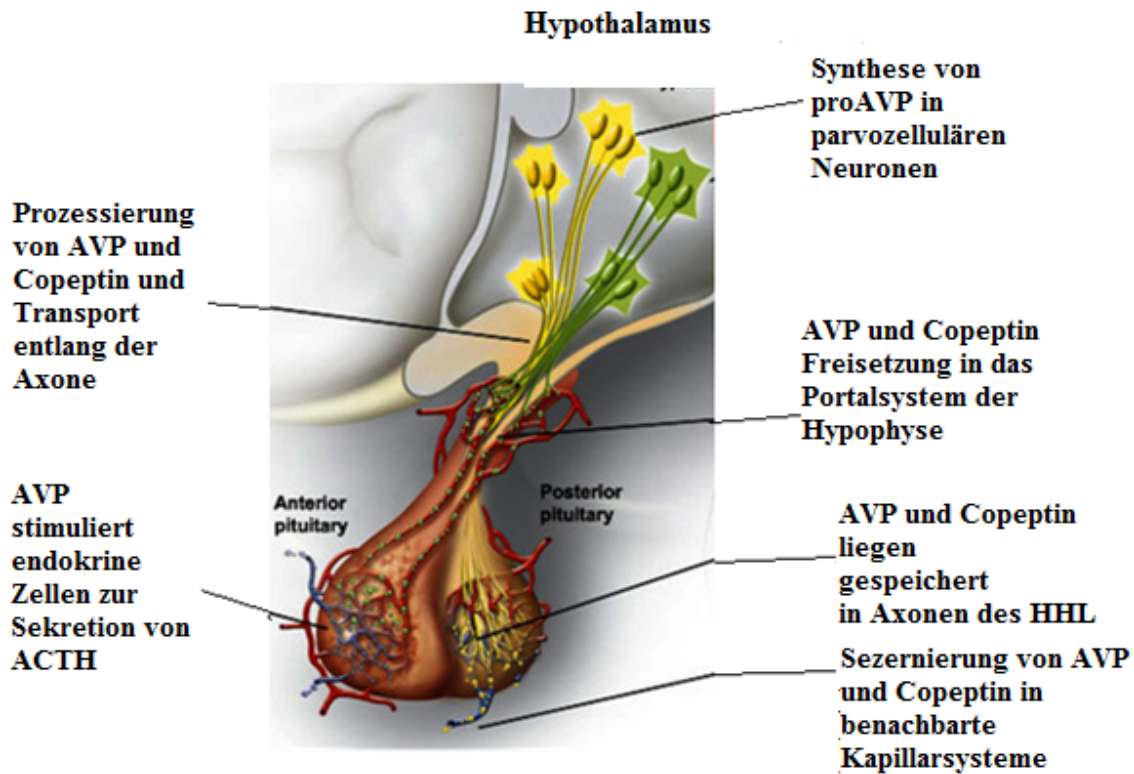


Abb.5 :Freisetzung von AVP (Arginin Vasopressin) und Copeptin im Hypothalamus, Hypophysenvorderlappen (HVL) und Hypophysenhinterlappen (HHL). (ACTH=Adrenocorticotropes Hormon) (Abb. modifiziert nach N.Morgenthaler)

Der Anstieg von Copeptin im Blut beim AMI wurde erstmals von Khan et al. nachgewiesen. (3) Aufgrund dieser interessanten Beobachtung wurde die Rolle von Copeptin bei der Diagnosestellung des AMI weiter untersucht. Allerdings ist die Diskussion um die diagnostische Wertigkeit von Copeptin im Rahmen des AMI noch nicht abgeschlossen. So finden sich beispielsweise Hinweise auf eine schnellere Diagnosestellung eines AMI durch die kombinierte Verwendung von Copeptin und konventionellen Troponin Tests. (40) Die schnelle Freisetzung von Copeptin nach Induktion einer myokardialen Ischämie konnte kürzlich in einem Modellversuch bei Patienten, die sich einer TASH unterzogen, nachgewiesen werden. Der maximale Anstieg des Copeptins war bereits 90 Minuten nach Ischämiebeginn zu verzeichnen. (41) Weitere Veröffentlichungen zeigten lediglich eine schnellere Ausschlussmöglichkeit des AMI durch die kombinierte Verwendung von Copeptin und Troponin. (42;43)



### **1.3 Therapie des akuten Koronarsyndroms**

Die Grundlage für die Behandlung von Patienten mit ACS bilden aktuelle Leitlinien der nationalen und internationalen Fachgesellschaften. Neben allgemeinen Maßnahmen wie Rhythmusmonitoring, Oberkörperhochlagerung und Sauerstoffgabe spielen die medikamentöse Therapie und Revaskularisationsmaßnahmen entscheidende Rollen.

#### **1.3.1 Medikamentöse Therapie des akuten Koronarsyndroms**

Die Analgesie von Patienten mit Angina pectoris mit Hilfe von 3-5 mg Morphin i.v. ist wegen des erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarfs unter Schmerzen nicht nur ein symptomatisches, sondern auch kausales Therapieprinzip. (44)

Die Gabe von Nitraten führt nicht nur zur venösen Vasodilatation mit Verringerung der Vorlast und somit des linksventrikulären enddiastolischen Volumens, sondern auch zur Dilatation der Koronararterien mit nachfolgend verbesserter Durchblutung, sowohl am gesunden als auch am arteriosklerotisch veränderten Koronargefäß.

Die  $\beta$ -Blockertherapie im Akutstadium des ACS ermöglicht neben der antiarrhythmischen Komponente eine Herzfrequenzsenkung mit konsekutiver Verlängerung der Diastolendauer sowie Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Zentraler Bestandteil der medikamentösen Behandlung ist die antithrombozytäre und antikoagulatorische Therapie. Empfohlen ist die Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) für alle ACS Patienten. Zusätzlich wird die ADP-induzierte Thrombozytenaktivierung durch sogenannte Thienopyridine (Clopidogrel und Prasugrel) oder ein Cyclopentyltriazolopyrimidin ohne Thienopyridinstruktur (Ticagrelor) gehemmt. Des Weiteren kann die Thrombozytenaggregation über eine Blockade der GPIIb/IIIa Rezeptoren inhibiert werden. Die derzeit verfügbaren Substanzen Abciximab, Tirofiban und Eptifibatid sollten additiv nur bei Hochrisiko Patienten Anwendung finden. (23)

Zur Antikoagulation werden Substanzen wie Heparin, Rivaroxaban und Fondaparinux eingesetzt. Die derzeitigen Empfehlungen sprechen sich für die Verwendung von Fondaparinux aus. (23)

Die medikamentöse Fibrinolyse mit rt-PA, Urokinase oder Streptokinase sollte nur zum Einsatz kommen, wenn innerhalb von 2 Stunden keine Koronarangiographie mit

entsprechender Intervention beim Patienten mit STEMI durchgeführt werden kann. (45)  
Bei Patienten mit NSTEMI sind Fibrinolytika kontraindiziert.

### **1.3.2 Koronarangiographie und Revaskularisation**

Die invasive Revaskularisation durch Stentimplantation oder aorto-koronare Bypass (CABG) Chirurgie verbessert die Prognose der ACS Patienten. Voraus geht dieser die Koronarangiographie. Diese sollte bei Patienten mit STEMI umgehend durchgeführt werden. Bei Hochrisikopatienten ohne ST-Streckenhebungen im EKG aber mit hämodynamischer Instabilität, lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien oder therapierefraktärer Angina sollte ohne Abwarten der Biomarker innerhalb von 2 Stunden nach Symptombeginn eine invasive Koronardiagnostik angestrebt werden. Ein invasives Vorgehen innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn wird für NSTEMI-ACS-Patienten mit erhöhtem Risiko empfohlen. Indikatoren für ein erhöhtes Risiko sind ein relevanter Anstieg oder Abfall des Troponins sowie dynamische ST-Streckenveränderungen und ein erhöhter GRACE Risiko Score. Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz (GRF <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), frühe Postinfarkt Angina, PCI innerhalb der letzten 6 Monate, frühere Bypass Operation und eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion (LVEF<40%) sind ebenfalls Indikatoren für ein erhöhtes Risiko. Diese Patienten sollten innerhalb von 72 Stunden nach Aufnahme invasiv untersucht werden. (23)

In der Regel lässt sich in der Koronarangiographie eine kritische Stenose, d.h. eine sogenannte „culprit lesion“ identifizieren. Bei der Mehrzahl der Patienten schließt sich eine perkutane Intervention, zumeist mit Stentimplantation an.

Die operative Revaskularisation findet vor allem aufgrund der größeren Zeitverzögerung bis zur Reperfusion des myokardialen Infarktareals nur in Ausnahmefällen Anwendung in der klinischen Praxis.

## 2 PATIENTEN UND METHODIK

### 2.1 Studienpopulation

Im Zeitraum April 2005 bis Dezember 2006 wurden alle Patienten mit Verdacht auf ein NSTEMI-ACS in das ACS-Register der Kerckhoff Klinik Bad Nauheim eingeschlossen. Die Mehrzahl der Patienten wurde aus anderen Krankenhäusern zugewiesen.

Die unten aufgeführte Abbildung veranschaulicht das Herzinfarkt Netzwerk der Kerckhoff Klinik mit insgesamt 4 NEF-Standorten und 7 zuweisenden Krankenhäusern.

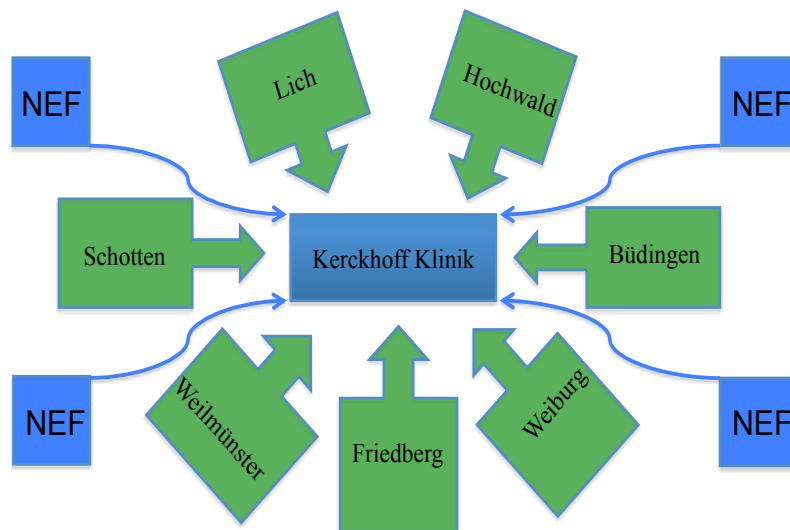


Abb. 6: Herzinfarkt-Netzwerk Kerckhoff Klinik Bad Nauheim

### 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

#### 2.2.1 Einschlusskriterien

Die Voraussetzung für den Einschluss der Patienten in die vorliegende Untersuchung war der klinisch begründete Verdacht auf ein NSTEMI-ACS. Von allen Patienten wurde das schriftliche Einverständnis hinsichtlich der Datenerhebung sowie für die Bestimmung verschiedener Biomarker eingeholt. Die Durchführung der Studie entspricht den Vorgaben der Deklaration von Helsinki. Ein entsprechendes Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen sowie der Ethikkommission der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg liegt vor (Ifd.Nr. 82/2007; Nr. 299/04).

### **2.2.2 Ausschlusskriterien**

Das Hauptausschlusskriterium war die Diagnose eines STEMI, welcher eine sofortige Koronarangiographie-/Intervention zur Folge hatte. Des Weiteren wurden Patienten mit Tumor- oder Autoimmunerkrankungen ausgeschlossen. Eine Altersbeschränkung wurde nicht festgelegt.

### **2.3 Untersuchungs- und Behandlungsablauf**

Im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung wurde neben den allgemeinen Patientendaten (Geschlecht, Größe, Gewicht, Körperoberfläche, Body-Maß-Index (BMI)) die genaue Anamnese erhoben.

Hierbei wurde insbesondere nach den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Nikotinabusus und familiäre Disposition bzgl. KHK) gefragt. Außerdem waren kardiale Vorerkrankungen wie stattgehabter Myokardinfarkt, zurückliegende Koronarintervention oder Bypass-Operation von besonderem Interesse. Des Weiteren wurden die verschiedenen Zeitpunkte wie beispielsweise Schmerzbeginn, erster Arztkontakt, Zeitpunkt der Aufnahme in die Kerckhoff-Klinik, Blutentnahme- und die „Door-to-balloon“-Zeit dokumentiert.

Bei jedem Patienten wurde ein 12-Kanal-EKG geschrieben, sowie Blut für die Routinediagnostik abgenommen. Zusätzlich zur Routinediagnostik wurden weitere Serum- und EDTA-Blutproben nach Zentrifugieren allequotiert und bis zur Analyse von hs-cTnT und Copeptin bei -80°C tiefgefroren. Die Behandlung und Diagnostik der Patienten richtete sich nach dem Stand der damals aktuellen Leitlinien. (46)

Die Diagnose NSTEMI wurde in Zusammenschau aller zur Verfügung stehenden bildgebenden Befunde, Anamnese und Klinik sowie unter Zuhilfenahme von mindestens zwei cTnT-Messungen innerhalb von 6 Stunden nach Aufnahme gestellt. Die Patienten wurden als Hochrisiko-Patienten eingestuft, wenn diese bei Aufnahme im kardiogenen Schock und/oder beatmungspflichtig waren bzw. erfolgreich reanimiert wurden. Bei allen Patienten wurde eine Koronarangiographie, wenn indiziert mit nachfolgender Koronarintervention, durchgeführt. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde echokardiographisch am Tag der Aufnahme bestimmt.

## **2.4 Verlaufsbeobachtung**

Eine Verlaufsuntersuchung (Follow-up) der Patienten wurde nach 6 Monaten und 5 Jahren durchgeführt. Bei Patienten, die nicht persönlich zu einer Kontrolluntersuchung erscheinen konnten, wurde ein Telefoninterview durchgeführt. Konnten die Patienten aufgrund eines Umzuges oder Todesereignisses nicht mehr auffindig gemacht werden, wurden Verwandte bzw. der Hausarzt telefonisch befragt. Im Rahmen der Follow-up Untersuchung wurde nach den sogenannten „major adverse cardiac events“ (MACE) gefragt. Hierzu zählen der Myokardinfarkt, erneute Revaskularisation (PCI und/oder CABG) sowie Tod.

## **2.5 Labordiagnostik**

Das Blut für die laborchemische Routinediagnostik wurde aus einer Kubital Vene direkt bei Aufnahme der Patienten in die Klinik entnommen.

Es erfolgte die Bestimmung eines kleinen Blutbildes, der Retentionsparameter wie Serumkreatinin und Harnstoff, Elektrolyte, Schilddrüsenwerte sowie das C-reaktive Protein (CRP), die Kreatinkinase mit dem Isoenzym CK-MB und das konventionell gemessene kardiale Troponin T sowie NT-pro-BNP. Zusätzlich zu der Routinediagnostik wurden weitere EDTA- und Serumproben abgenommen und nach Zentrifugation und Allequotierung bei -80 °C tiefgefroren.

### **2.5.1 Copeptin**

Copeptin wurde im Plasma mittels eines Sandwich-Immunoassays (CTpro AVP LIA B.R.A.H.M.S. AG, Hennigsdorf/ Berlin, Germany) gemessen. Die untere Detektionsgrenze für dieses Assay liegt bei 1,7 pmol/L mit einer 99. Perzentile bei einer Konzentration von 13,5 pmol/L. Die niedrigste Konzentration, welche mit einem Variationskoeffizienten <20% messbar ist, liegt bei 2,25 pmol/L. (35)

### **2.5.2 Kardiales Troponin T**

cTnT wurde im Serum mittels eines hochsensitiven Elektrochemilumineszenz-Immunoassays (hs-cTnT, Elecsys Analyzer 2010, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) bestimmt. Die minimal messbare Konzentration liegt bei 3 ng/L mit einer 99. Perzentile bei 14 ng/L. Die niedrigste Konzentration, welche mit einem Variationskoeffizienten <10% messbar ist, liegt bei diesem Assay bei 13,5 ng/L.

Das konventionelle cTnT wurde ebenfalls mit einem Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (4<sup>th</sup> generation cTnT, Elecsys Analyzer 2010, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) gemessen. Die untere Nachweisgrenze dieses Assays liegt bei 10,0 ng/L, welches der 99. Perzentile einer gesunden Population entspricht. Der empfohlene Grenzwert liegt bei 30 ng/L.

## **2.6 Datenschutz**

Eine Einverständniserklärung zur Speicherung der persönlichen Daten in pseudonymisierter Form sowie zur Untersuchung von Biomarkern wurde von allen Patienten im Rahmen einer standardisierten Aufklärung eingeholt. Die Speicherung und Auswertung der Daten erfolgte unter Beachtung der gültigen Datenschutzgesetze.

## **2.7 Statistische Analyse**

Jedes nach Studieneinschluss aufgetretene Ereignis im Sinne eines MACE wurde in die statistische Analyse einbezogen. Bei Follow-up Verlust eines Patienten erfolgte die Nachbeobachtung bis zum letzten Kontakt. Kategorische Variablen wurden als Anzahl und Prozentsatz der Patienten ausgedrückt. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) oder gegebenenfalls als Median und Quartilsabstand angegeben.

Die Werte wurden nach dem Test für Normalverteilung mittels unpaarigem Student's T-Test verglichen. Ansonsten wurde der nicht-parametrische Wilcoxon Test benutzt. Der Fisher's exact Test oder Chi-Quadrat Test wurden für die kategorischen Variablen mit nominalem Skalenniveau und der Wilcoxon oder Mann-Whitney U Test für solche mit ordinalem Skalenniveau verwendet. Hinsichtlich des Endpunktes Mortalität wurde eine univariate Cox Regressionsanalyse durchgeführt. Folgende univariate Prädiktoren wurden diesbezüglich getestet: Alter, Geschlecht, Arterielle Hypertonie, BMI, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, familiäre Disposition, die hs-cTnT Serumkonzentration und die Copeptin Serumkonzentration.

Für die Kalkulation der Hazard-Ratio (HR) erfolgte eine multivariate Cox Regressionsanalyse. Univariate Prädiktoren mit einem  $p \leq 0,10$  wurden in der multivariaten Cox Regressionsanalyse getestet. Für die klinischen Endpunkte wurde die Kaplan-Meier Methode benutzt und Unterschiede vom Log-Rank Test abgeschätzt. Alle

Daten wurden mittels SPSS 15.0 Software analysiert. Ein zweiseitiger p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angenommen.

## **2.8 Ziel der Studie**

Als Ziel der vorliegenden Arbeit steht die Beantwortung folgender Fragen:

- 1) Kann die Bestimmung von hs-cTnT und/oder Copeptin die Diagnosestellung eines akuten Myokardinfarktes unmittelbar nach Aufnahme von Patienten mit Verdacht auf NSTEMI im Vergleich zum bisherigen Standard (konventionelles cTnT Roche 4. Generation) beschleunigen?
- 2) Besteht im Langzeitverlauf von fünf Jahren bezüglich der Mortalitätsabschätzung ein Vorteil für einen der beiden Biomarker?



### **3 ERGEBNISSE**

#### **3.1 Patienten-Charakteristika**

Die Patienten-Charakteristika sind in der nachfolgenden Tabelle 1 zusammengefasst. Insgesamt wurden 321 Patienten mit Verdacht auf ein NSTEMI-ACS in die vorliegende Untersuchung eingeschlossen. Bei 201 (62,6%) Patienten wurde die endgültige Diagnose NSTEMI gestellt, 87 (27,1%) Patienten hatten eine instabile Angina. Bei den übrigen 33 (10,3%) Patienten wurden nicht-koronare Herzerkrankungen oder extrakardiale Erkrankungen diagnostiziert.

##### **3.1.1 Patienten mit Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt**

Die NSTEMI Patienten waren mit 73,1% häufiger männlichen Geschlechts als Patienten ohne ACS. Das durchschnittliche Alter in der NSTEMI Kohorte lag bei 65,5±12,8 Jahren vs. 58,2±14,5 beim Patienten ohne ACS. (Tab.1)

Der mittlere BMI lag bei 27,8±4,6. Die Erhebung der Risikofaktoren erbrachte, dass die arterielle Hypertonie am häufigsten (72% der Patienten) vertreten war, gefolgt von der Hyperlipoproteinämie (47,3% der Patienten).

Ein Diabetes mellitus wurde bei 22,4 % nachgewiesen, die Zahl der aktiven Raucher lag bei 31,3%. Eine positive Familienanamnese bezüglich KHK konnte bei 39 (19,4%) Patienten eruiert werden.

Bezüglich der kardiovaskulären Vorgeschichte ließ sich in der Anamnese bei 14,9 % der NSTEMI Patienten ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte erheben. Des Weiteren unterzogen sich bereits 11,4 % der Patienten zuvor einer PCI. Außerdem gaben 10,4% der Patienten eine CABG-Operation in der Vorgeschichte an.

Die Ermittlung der klinischen Parameter bei Aufnahme ergab, dass bei NSTEMI Patienten die durchschnittliche Herzfrequenz nicht signifikant höher war als die von Patienten mit instabiler AP. (Tab.1) Bei der Bestimmung des systolischen Blutdrucks bei Aufnahme zeigte sich kein Unterschied zwischen den einzelnen Patientengruppen. Die echokardiographisch bestimmte linksventrikuläre Ejektionsfraktion war nicht unterschiedlich. (Tab.1)

### 3.1.2 Patienten mit instabiler Angina pectoris

Patienten mit instabiler AP waren überwiegend Männer (70,1%) und signifikant älter als Patienten ohne ACS ( $64,5 \pm 12,3$  Jahre vs.  $58,2 \pm 14,5$  Jahre;  $p=0,02$ ).

Der durchschnittliche BMI wurde mit  $27,0 \pm 3,2$  ermittelt. Hinsichtlich der Risikofaktorenverteilung zeigte sich bei der Mehrzahl der Patienten eine arterielle Hypertonie (73,3%). Eine Hypercholesterinämie wies etwas mehr als die Hälfte der Patienten auf (55,2%). Der Anteil der Raucher betrug 29,9% und eine positive Familienanamnese gaben 14,9% der Patienten an. (Tab.1)

Insgesamt gab es keinen Unterschied bezogen auf die kardiovaskulären Risikofaktoren zwischen den einzelnen Gruppen.

Der Anteil der Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte lag mit 16,1% nicht signifikant höher als in der Gruppe mit NSTEMI. Allerdings war der Anteil von Patienten mit stattgehabter PCI oder CABG- Operation in der Anamnese signifikant höher. Patienten mit instabiler AP hatten eine signifikant niedrigere Herzfrequenz im Vergleich zu Patienten ohne ACS. Bei Vergleich des systolischen Blutdrucks bei Aufnahme sowie der linksventrikulären Ejektionsfraktion ergab sich kein Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen.

### 3.1.3 Patienten ohne akutes Koronarsyndrom

In der Gruppe der Patienten ohne ACS war der Anteil an Männern und Frauen etwa gleich (54,5% vs. 64,5%). Auch bei den Patienten ohne ACS war die arterielle Hypertonie häufigster Risikofaktor (60,6%). Einen aktiven Nikotinkonsum gaben 27,3% der Patienten an und 24,3% der Patienten wiesen eine familiäre Disposition bezüglich der koronaren Herzkrankheit auf. Bei 9,1% der Patienten war der Diabetes mellitus ein weiterer Risikofaktor für die KHK. Patienten ohne ACS hatten signifikant häufiger höhere Herzfrequenzen bei Aufnahme im Vergleich zu Patienten mit instabiler Angina. Der systolische Blutdruck wie auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion waren ohne signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Patienten mit NSTEMI-ACS. (Tab.1)

	<b>NSTEMI</b> n=201	<b>Instabile AP</b> n= 87	<b>Kein ACS</b> n=33	<b>p-Wert</b> 1. vs. 2. Spalte	<b>p-Wert</b> 1. vs. 3. Spalte	<b>p-Wert</b> 2. vs. 3. Spalte
Männlich, n (%)	147 (73,1)	61 (70,1)	18 (54,5)	0,67	0,039	0,13
Alter, mean (SD)	65,5±12,8	64,5±12,3	58,2±14,5	0,55	0,003	0,018
BMI, mean (SD)	27,8±4,6	27,0±3,2	27,5±4,8	0,14	0,68	0,55
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)</b>						
Arterielle Hypertonie	145 (72,1)	64 (73,6)	20 (60,6)	0,89	0,22	0,19
Hyperlipoproteinämie	95 (47,3)	48 (55,2)	14 (42,4)	0,25	0,71	0,23
Diabetes mellitus	45 (22,4)	20 (23,0)	3 (9,1)	> 0,99	0,1	0,12
Nikotinabusus	63 (31,3)	26 (29,9)	9 (27,3)	1	0,69	0,83
Familiäre Disposition	39 (19,4)	13 (14,9)	8 (24,2)	0,41	0,64	0,28
<b>Bekannte KHK, n (%)</b>						
Z.n. AMI	30 (14,9)	14 (16,1)	0 (0)	1	0,02	0,021
Z.n. PCI	23 (11,4)	30 (34,5)	0 (0)	< 0,001	0,052	< 0,001
Z.n. CABG	21 (10,4)	16 (18,4)	0 (0)	0	0,091	0,013
<b>Klinische Parameter bei Aufnahme, mean (SD)</b>						
Herzfrequenz (bpm)	77,3±16,9	72,9±13,2	82,4±14,1	0	0,1	0,001
Systolischer Blutdruck (mmHg)	143,3±26,0	144,8±24,6	141,3±28,8	1	0,69	0,51
Hochrisiko-Patienten, n (%)	16 (8,0)	5 (6,0)	1 (3,0)	0,63	0,48	0,68
LVEF in %, mean (SD)	49,2±11,2	50,9±10,9	52,7±11,6	0,27	0,12	0,46

Tabelle 1: Patienten-Charakteristika und Risikofaktoren

### 3.2 Zeitintervalle und prozedurale Befunde

Patienten mit instabiler Angina wurden signifikant häufiger aus anderen Kliniken zugewiesen, wohingegen Patienten mit NSTEMI und Patienten ohne ACS häufiger direkt aufgenommen wurden. In Tabelle 2 bietet sich eine Zusammenschau der erfassten Zeitgrenzen und prozeduralen Charakteristika. Es gab keinen Unterschied im Hinblick auf die Zeit zwischen Schmerzbeginn und erstem Arztkontakt. Im Gegensatz dazu zeigt sich, dass die Zeit vom ersten Arztkontakt bis zur Aufnahme in die Kerckhoff Klinik bei Patienten mit NSTEMI signifikant länger war als bei Patienten mit instabiler AP bzw. bei Patienten ohne ACS. Dementsprechend war die Zeit von Schmerzbeginn bis zur ersten Blutentnahme in der Kerckhoff Klinik in der NSTEMI Gruppe länger.

Die Zeit von der Aufnahme bis zur Wiedereröffnung der verschlossenen Koronararterie, die sog. „door-to-balloon“ Zeit, war bei Patienten mit NSTEMI signifikant kürzer als bei Patienten mit instabiler AP.

Die Koronarangiographie, die bei allen Patienten durchgeführt wurde, zeigte bei 196 (97,5%) der Patienten mit NSTEMI eine koronare Herzkrankheit. Bei den übrigen 5 (2,5%) Patienten handelte es sich um thromboembolische Myokardinfarkte bzw. um eine Tako-Tsubo-Kardiomyopathie, wie sich später in der kardialen MRT herausstellte.

Im Vergleich zu den Patienten mit NSTEMI hatten alle Patienten mit instabiler AP eine stenosierende koronare Herzkrankheit.

In der Patientengruppe ohne ACS konnte eine koronare Herzkrankheit in der Koronarangiographie ausgeschlossen werden.

Patienten mit NSTEMI wurden im Vergleich zu Patienten mit instabiler Angina pectoris signifikant häufiger mit einer Koronarintervention behandelt (81,1% vs. 64,4%,  $p=0,003$ ), wohingegen Patienten mit instabiler AP häufiger konservativ therapiert wurden (24,1% vs. 13,9%;  $P=0,04$ ). Keinen Unterschied gab es in der Zuweisung der Patienten zur CABG-Operation als Revaskularisationsmaßnahme.

	<b>NSTEMI</b> n=201	<b>Instabile AP</b> n= 87	<b>Kein ACS</b> n=33	<b>p-Wert</b> 1. vs.2. Spalte	<b>p-Wert</b> 1. vs. 3. Spalte	<b>p-Wert</b> 2. vs. 3 Spalte
<b>Transfer-Patienten, n (%)</b>	70 (34,8)	54 (62,1)	13 (39,4)	<0,001	0,34	<0,01
<b>Zeitgrenzen in h (median (IQR))</b>						
Schmerzbeginn bis Arztkontakt	2,0 (0,5-6,7)	1,3 (0,5-3,5)	2,0 (0,5-4,4)	0,15	0,92	0,38
1. Arztkontakt bis Aufnahme	6,2 (2,9-11,9)	2,0 (1,0-5,4)	3,6 (1,5-15,5)	< 0,001	0,31	0,03
Door-to-Balloon Zeit	1,15 (0,67-2,49)	1,72(1,0-3,3)		0,035		
Schmerzbeginn bis Blutentnahme	11,3 (6,13-18,92)	6,4 (3,5-17,1)	7,3 (3,7-22,3)	0,002	0,22	0,42
<b>KHK, n(%)</b>	196 (97,5)	76 (73,8)	0 (0)			
Koronarsklerose	7					
1-Gefäßkrankung	87 (43,3)	29 (33,3)		0,12		
2-Gefäßkrankung	53 (26,4)	26 (29,9)		0,57		
3-Gefäßkrankung	49 (24,4)	21 (24,1)		> 0,99		
<b>Behandlung, n(%)</b>						
Konservativ	28 (13,9)	21 (24,1)	0 (0)	0,041		
CABG	12 (6,0)	7 (8,0)	0 (0)	0,61		
PCI	163 (81,1)	56 (64,4)	0 (0)	0,003		

Tabelle 2: Zeitintervalle, Koronarbefund und Therapieentscheidung

### 3.3 Labormessungen

Die Ergebnisse des Aufnahmelaors sind in Tabelle 3 veranschaulicht. Patienten mit NSTEMI hatten definitionsgemäß höhere Konzentrationen von cTnT im Vergleich zu den anderen Patienten, wohingegen es keinen Unterschied in der medianen Troponinkonzentration von Patienten mit instabiler Angina pectoris und Patienten ohne ACS gab. Betrachtet man die Troponinkonzentration, gemessen mit dem konventionellen Assay, so wurden bereits 179 (89,1%) Patienten mit später diagnostiziertem NSTEMI als Patienten mit höherem Risiko erkannt. Im Gegensatz hierzu führte die Troponin T Messung mit dem hochsensitiven Assay zu einer weiteren Steigerung dieser Patienten, so dass bereits bei Aufnahme 191 (95%) der Patienten mit NSTEMI als Patienten mit höherem Risiko korrekt detektiert werden konnten. In der Messung mit dem hochsensitiven Troponinassay hatten 73,6% der Patienten mit instabiler AP Troponinkonzentrationen oberhalb der 99. Perzentile. Das sind 20% mehr

im Vergleich zur Messung mit dem konventionellen Troponinassay. Eine solche Steigerung konnte bei Patienten ohne ACS in diesem Maße nicht verzeichnet werden. In dieser Gruppe lagen erhöhte Troponinkonzentrationen durch Messung mit dem hochsensitiven cTnT Assay bei 20 (60,6%) der Patienten vor. Im Vergleich hierzu waren bereits 18 (54,5%) Patienten durch den konventionellen cTnT Assay mit erhöhten cTnT Konzentrationen aufgefallen. Die Nierenfunktion hat aufgrund der renalen Elimination des kardialen Troponin T indirekt Einfluss auf dessen Konzentrationserhöhung. Betrachtet man die Serumkonzentrationen des Kreatinins, so zeigen sich keine Unterschiede zwischen NSTEMI Patienten und Patienten mit instabiler AP bzw. Patienten ohne ACS.

Die mediane Copeptinkonzentration bei Aufnahme war bei NSTEMI Patienten höher im Vergleich zu Patienten mit instabiler AP bzw. Patienten ohne ACS. Allerdings wurden nur bei 59,2% der NSTEMI Patienten Copeptinkonzentrationen oberhalb der 99. Perzentile gemessen. Dies sind signifikant mehr Patienten im Vergleich zu Patienten mit instabiler AP und Patienten ohne ACS. Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris bzw. ohne ACS lag die mediane Copeptinkonzentration unterhalb der 99. Perzentile. Jedoch wurden ca. 40% der Patienten in beiden Gruppen Werte oberhalb von 14 pmol/L gemessen.

Patienten mit NSTEMI hatten signifikant höhere Konzentrationen von NT-proBNP, Kreatinkinase, Kreatinkinase-MB sowie hochsensitiv gemessenen C-reaktiven Protein (hs-CRP) im Vergleich zu Patienten mit instabiler AP bzw. Patienten ohne ACS.

	<b>NSTEMI n=201</b>	<b>Instabile AP n= 87</b>	<b>Kein ACS n=33</b>	<b>p-Wert 1. vs. 2. Spalte</b>	<b>p-Wert 1. vs. 3. Spalte</b>	<b>p-Wert 2. vs. 3. Spalte</b>
<b>Biomarker (median/IQR)</b>						
hs-cTnT (ng/L)	348,9 (126,3-851,2)	52,9 (12,1-271,2)	44,0 (5,7-242,0)	< 0,001	< 0,001	0,41
cTnT (ng/L)	400,0 (140,0-1070,0)	50,0 (10,0-320,0)	30,0 (10,0-300,0)	< 0,001	< 0,001	0,68
Copeptin (pmol/L)	16,6 (10,7-35,6)	13,2 (7,8-30,8)	11,4 (8,9-19,1)	0,019	0,015	0,61
NT-proBNP (pg/mL)	808,0 (304,0-2539,8)	461,5 (104,5 – 2000,8)	364,5 (124,8-1162,5)	0,015	0,002	0,41
CK (U/L)	245,0 (135,0-535,0)	104,0 (75,9-247,0)	136,0 (101,0-314,0)	< 0,001	0,013	0,19
CK-MB (U/L)	18,8 (5,8-54,3)	4,5 (2,5-10,9)	3,8 (2,0-6,6)	< 0,001	< 0,001	0,22
hsCRP (mg/dL)	4,1 (2,1-11,1)	3,0 (1,1-6,3)	4,5 (1,5-22,1)	0,017	0,75	0,11
Kreatinin (mg/dL)	0,91 (0,8-1,2)	0,91 (0,8-1,1)	0,85 (0,8-0,99)	0,395	0,099	0,31
<b>Anzahl Patienten (%) mit</b>						
Copeptin ≥ 14 pmol/L	119 (59,2)	40 (46,0)	15 (45,5)	0,04	0,18	> 0,99
hs-cTnT ≥ 14 ng/L	191 (95,0)	64 (73,6)	20 (60,6)	< 0,001	< 0,001	0,19
cTnT ≥ 10,0 ng/L	179 (89,1)	47 (54,0)	18 (54,5)	< 0,001	< 0,001	> 0,99

Tabelle 3: Ergebnisse der Biomarkermessungen bei Aufnahme

### 3.3.1 Mediane Konzentrationen der einzelnen Biomarker

Die folgenden drei Abbildungen veranschaulichen die medianen Konzentrationen von Copeptin, hs-TnT und cTnT bei den Patienten mit NSTEMI, instabiler AP und ohne ACS. Die mediane Copeptinkonzentration lag bei den Patienten mit NSTEMI am höchsten, gefolgt von Patienten mit instabiler AP und ohne ACS (Abb.7). Die mediane Troponinkonzentration, bestimmt mit dem hochsensitiven sowie mit dem konventionellen Assay, lag definitionsgemäß bei den Patienten mit NSTEMI am höchsten, gefolgt von den Patienten mit instabiler AP und ohne ACS (Abb. 8 und 9).

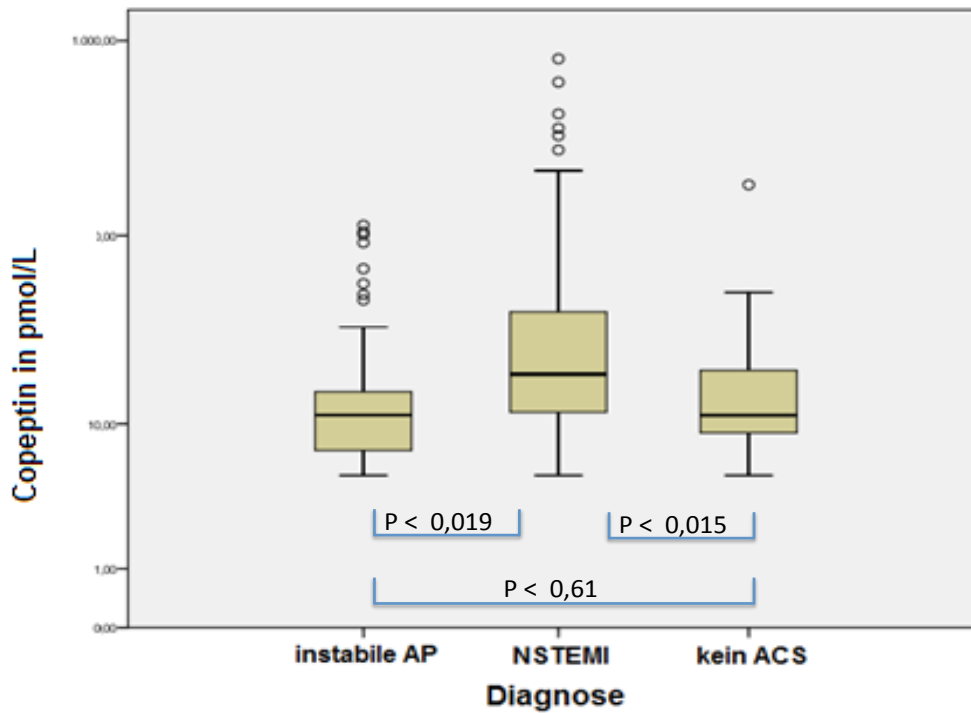


Abb. 7: Mediane Copeptinkonzentration bei Patienten mit instabiler AP, NSTEMI und ohne ACS.

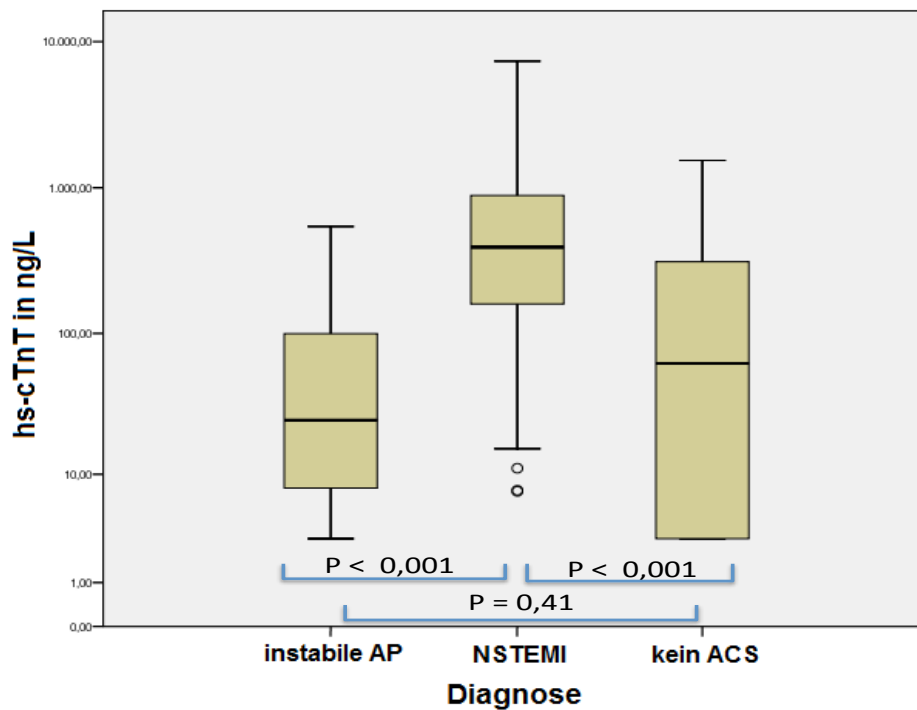


Abb. 8: Mediane hs-cTnT Konzentration bei Patienten mit instabiler AP, NSTEMI und ohne ACS.



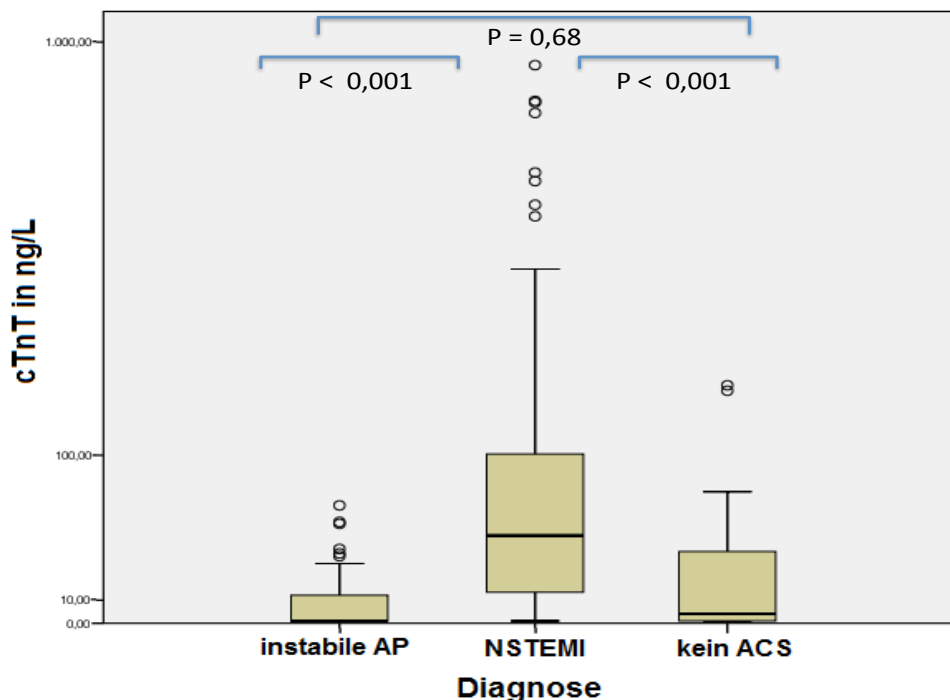


Abb. 9: Mediane cTnT-Konzentration bei Patienten mit instabiler AP, NSTEMI und ohne ACS.

### 3.3.2 Kombination von kardialem Troponin T und Copeptin

Von insgesamt 321 untersuchten Patienten mit Verdacht auf ein ACS hatten 87 Patienten initial eine mit dem konventionellem Assay nicht messbare Troponin T Konzentration. Bei 40 dieser Patienten konnte eine Copeptinkonzentration oberhalb der 99. Perzentile gemessen werden.

Von den 87 Patienten wurden im weiteren stationären Verlauf 75 Patienten mit einem NSTEMI-ACS (27 NSTEMI, 48 IAP) diagnostiziert. Insgesamt wiesen von diesen 75 NSTEMI-ACS Patienten 36 Patienten initial eine Copeptinkonzentration oberhalb der 99. Perzentile (>14 pmol/L) auf. Somit wurden 47,9% der Patienten mit einem NSTEMI-ACS aber initial nicht erhöhtem konventionellen cTnT als Hochrisikopatienten identifiziert. Im Gegensatz hierzu wurde bei 30% der verbliebenen 12 Patienten ohne ACS ein erhöhter Copeptinspiegel festgestellt.

Mit der Verwendung des hochsensitiven cTnT Assay hatten 45 Patienten initial eine hs-cTnT Konzentration unterhalb der 99. Perzentile (<14 ng/L), wovon 14 Patienten Copeptinkonzentrationen oberhalb von 14 pmol/L hatten. Von den 45 Patienten wurden im weiteren stationären Verlauf 35 Patienten mit einem NSTEMI-ACS (3 NSTEMI, 32

IAP) diagnostiziert. Insgesamt wiesen von diesen 35 NSTEMI-ACS Patienten 11 Patienten initial eine Copeptinkonzentration oberhalb der 99. Perzentile ( $>14$  pmol/L) auf. Somit wurden 31,4 % der Patienten mit einem NSTEMI-ACS aber initial nicht erhöhtem hs-cTnT als Hochrisiko-Patienten identifiziert. Im Gegensatz hierzu wurde ebenfalls bei 3 der verbliebenen 10 Patienten ohne ACS das Copeptin erhöht gemessen.

### **3.3.3 Labormessungen in Abhängigkeit der Verlegung der Patienten**

Insgesamt hatten 11 (8,0%) der aus anderen Krankenhäusern zugewiesenen Patienten eine hs-cTnT Konzentration unterhalb der 99. Perzentile. Bei 3 dieser 11 Patienten wurde eine Copeptinkonzentration  $>14$  pmol/L gemessen. Von den 11 Patienten wurden 8 Patienten im weiteren Verlauf mit einem NSTEMI-ACS diagnostiziert. Zwei dieser 8 NSTEMI-ACS Patienten hatten Copeptinkonzentrationen oberhalb von 14 pmol/L. Somit wurden 25,0 % der Patienten mit einem NSTEMI-ACS aber initial nicht erhöhtem hs-cTnT als Hochrisiko-Patienten identifiziert. Im Gegensatz hierzu wurde bei einem der verbliebenen 3 Patienten ohne ACS das Copeptin erhöht gemessen.

Von den Patienten, die direkt in der Kerckhoff Klinik aufgenommen wurden hatten 33 Patienten eine hs-cTnT Konzentration unterhalb der 99. Perzentile. Bei einem Drittel dieser 33 Patienten war die Copeptinkonzentration  $>14$  pmol/L. Von den 33 Patienten wurden im weiteren stationären Verlauf 26 mit einem NSTEMI-ACS (2 NSTEMI, 24 IAP) diagnostiziert. Hiervon hatten 8 Patienten eine Copeptinkonzentration oberhalb der 99. Perzentile. Somit wurden 30,8 % der direkt aufgenommenen NSTEMI-ACS Patienten mit einer initial nicht erhöhten hs-cTnT Konzentration als Hochrisiko-Patienten identifiziert. Im Gegensatz hierzu wurde bei 3 (42,9%) Patienten ohne ACS das Copeptin erhöht gemessen.

Die Transfer-Patienten hatten weniger häufig eine Copeptinkonzentration  $>14,0$  pmol/L (63 [46,0%] vs. 105 [60,0%];  $p=0,015$ ). Bei 32 Patienten mit instabiler AP war zum Aufnahmezeitpunkt das hs-cTnT kleiner der 99. Perzentile ( $<14,0$  ng/L). Von diesen Patienten hatten lediglich 4 (12,5%) Patienten ein Copeptin  $>14,0$  pmol/L. Die Zeit vom Symptombeginn bis zur Blutentnahme war bei den Transfer-Patienten signifikant länger (10,6 h [IQR 6,2-17,2] vs. 3,5 h [IQR 2,0-10,4];  $p<0,001$ ). Die Cox-Regressionsanalyse zeigt, dass erhöhte Copeptinkonzentrationen  $>14$  pmol/L direkt von der Zeitverzögerung des Transfers abhängen (95% CI 1,004-1,033);  $p=0,02$ ).

### 3.3.4 Grenzwertbestimmungskurven für die verschiedenen Biomarker

Die Grenzwertbestimmungskurve, sog. Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurve, stellt visuell die Abhängigkeit der Effizienz mit der Fehlerrate für die verschiedenen Biomarker dar. Die Abbildung 10 zeigt, dass hs-cTnT mit Abstand das beste Ergebnis für die Vorhersage eines NSTEMI mit einer Fläche unter der ROC Kurve (AUC) von 0,85 (95% CI 0,81-0,89;  $p < 0,001$ ) gefolgt von cTnT mit einer AUC von 0,80 (95% CI 0,75-0,85;  $p < 0,01$ ) und Copeptin mit einer AUC von 0,69 (95% CI 0,64-0,76;  $p = 0,09$ ) bietet.

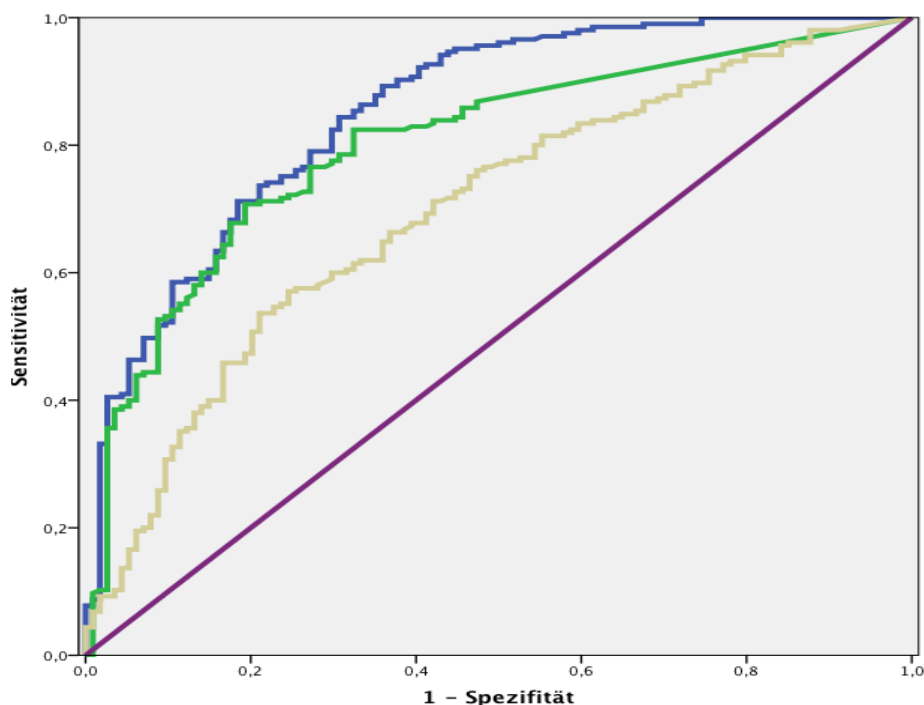


Abb. 10: ROC Kurve für die Vorhersage NSTEMI für hs-cTnT (blau), cTnT (grün) und Copeptin (beige).

In der folgenden Abbildung werden ausschließlich Patienten mit initial nicht erhöht gemessenem konventionellen cTnT ( $< 10,0$  ng/L) betrachtet. Die Abbildung 11 veranschaulicht, dass hs-cTnT mit einer AUC von 0,89 (95% CI 0,82-0,96;  $p < 0,001$ ) dem Copeptin mit einer AUC von 0,79 (95% CI 0,68-0,92;  $p < 0,01$ ) in der Vorhersage eines NSTEMI überlegen ist.

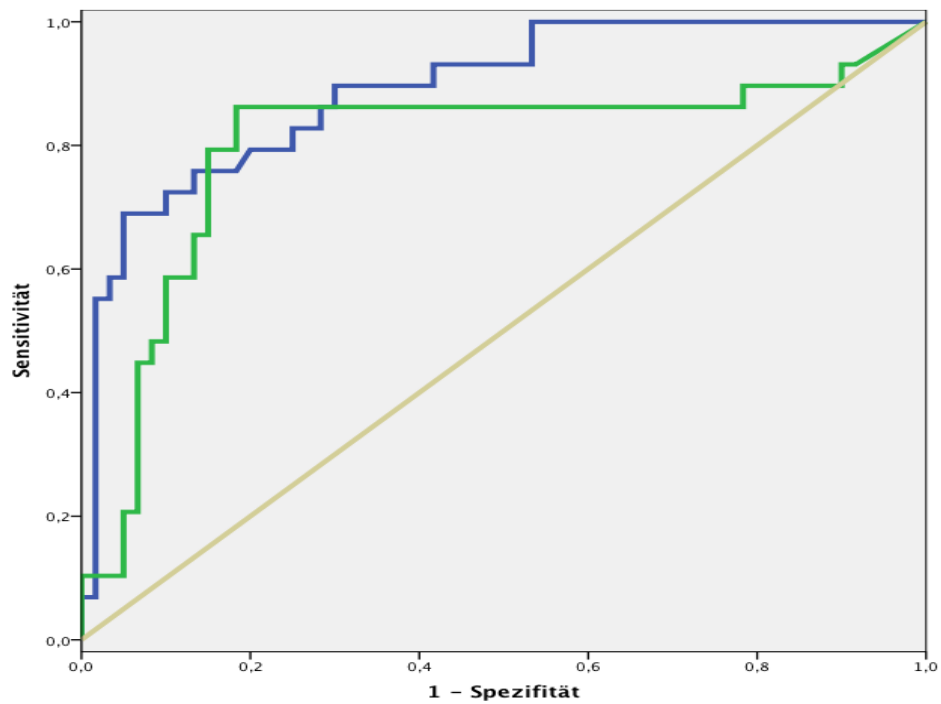


Abb. 11: ROC-Kurve für die Vorhersage NSTEMI für hs-cTnT (blau) und Copeptin (grün) bei einem Aufnahme cTnT <10,0 ng/L.

### 3.4 Verlaufsbeobachtung

In Tabelle 4 und 5 sind die jeweiligen Ergebnisse der Nachbeobachtungszeiträume nach 6 Monaten und im 5 Jahresverlauf dokumentiert.

Die telefonische Befragung zur Verlaufsbeobachtung nach 5 Jahren konnte bei 85% der Patienten bzw. deren Angehörige durchgeführt werden.

#### 3.4.1 Verlaufsbeobachtung nach 6 Monaten

Im Verlauf von 6 Monaten kam es bei 7% der NSTEMI Patienten und 5,7% der Patienten mit instabiler AP zur erneuten und bei 6,1% der Patienten ohne ACS zur erstmaligen Koronarintervention. Es gab keinen Unterschied bezüglich der Notwendigkeit zur erneuten Revaskularisation (PCI oder CABG) sowie in der Häufigkeit eines akuten Myokardinfarktes innerhalb von 6 Monaten und zwischen den einzelnen Patientengruppen. Die Mortalitätsrate war nach 6 Monaten ohne signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. (Tab.4)

	NSTEMI n=201	Instabile AP n= 87	Kein ACS n=33	p-Wert 1. vs. 2. Spalte	p-Wert 1. vs. 3. Spalte	p-Wert 2. vs. 3. Spalte
<b>6 Monate, n (%)</b>						
PCI	14 (7,0)	5 (5,7)	2 (6,1)	0,59	0,66	0,92
CABG	1 (0,5)	3 (3,4)	0 (0)	0,46	0,61	0,33
Myokardinfarkt	3 (1,5)	1 (1,1)	0 (0)	0,44	0,57	> 0,99
Tod	15 (7,5)	3 (3,4)	1 (3,0)	0,22	0,29	0,92

Tabelle 4: Verlaufsbeobachtung nach 6 Monaten

Betrachtet man die Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt Mortalität als Überlebenszeitanalyse bei Patienten mit hs-cTnT Konzentrationen oberhalb der 99. Perzentile (>14,0 ng/L), so zeigt sich nach 6 Monaten Nachbeobachtung kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne hs-cTnT >14,0 ng/L. (Abb.12) Das Gleiche zeigt sich für die Patienten mit und ohne erhöhtes cTnT. (Abb.13) Im Gegensatz hierzu haben Patienten mit einer Copeptinkonzentration >14 pmol/L eine erhöhte Verlaufsmortalität nach 6 Monaten. (Abb.14)

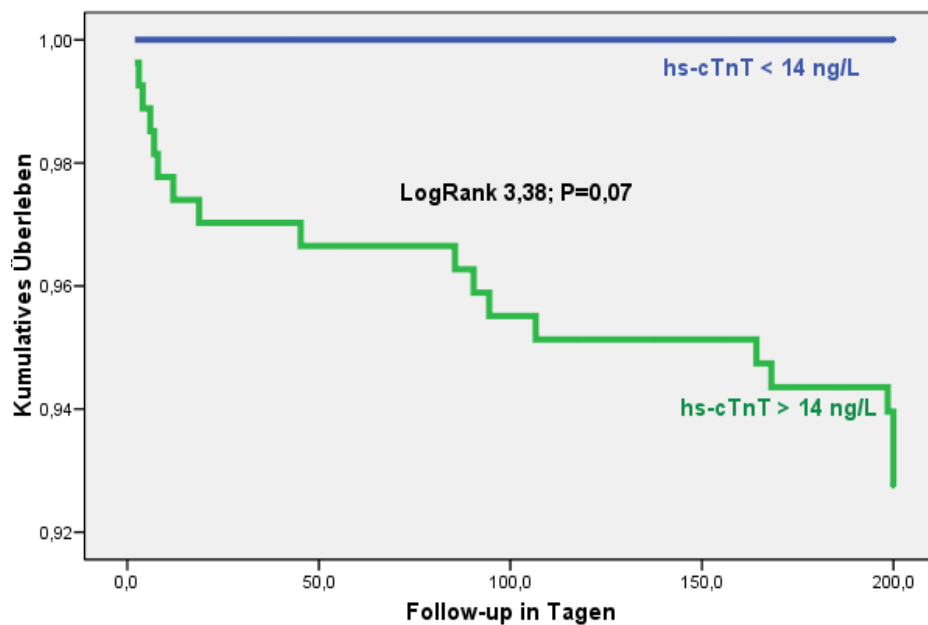


Abb. 12: Kaplan-Meier 6-Monatsüberlebenskurve für Patienten mit hs-cTnT >14 ng/L und <14 ng/L.

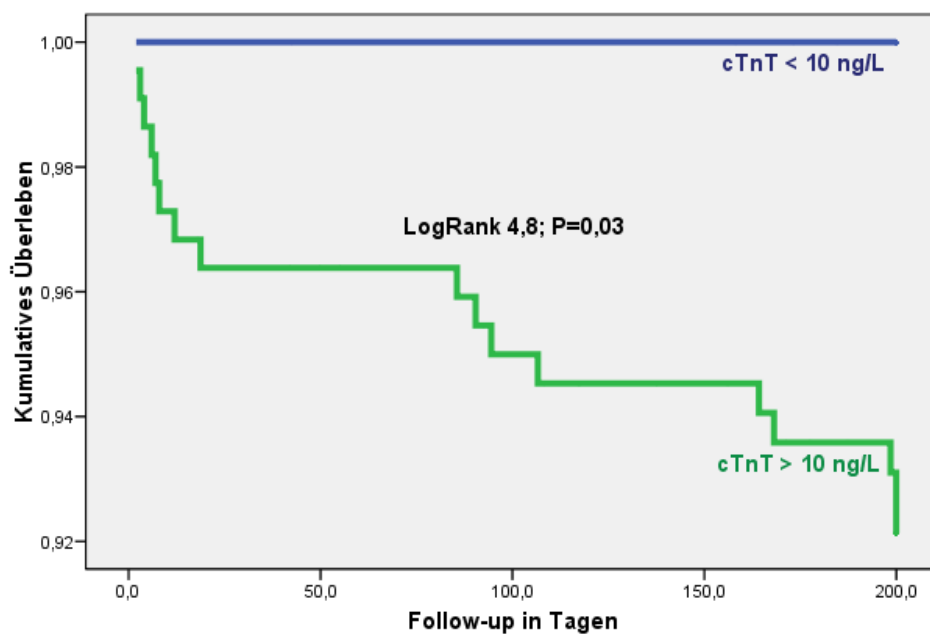


Abb. 13: Kaplan-Meier 6-Monatsüberlebenskurve für Patienten mit cTnT >10ng/L und <10ng/L.

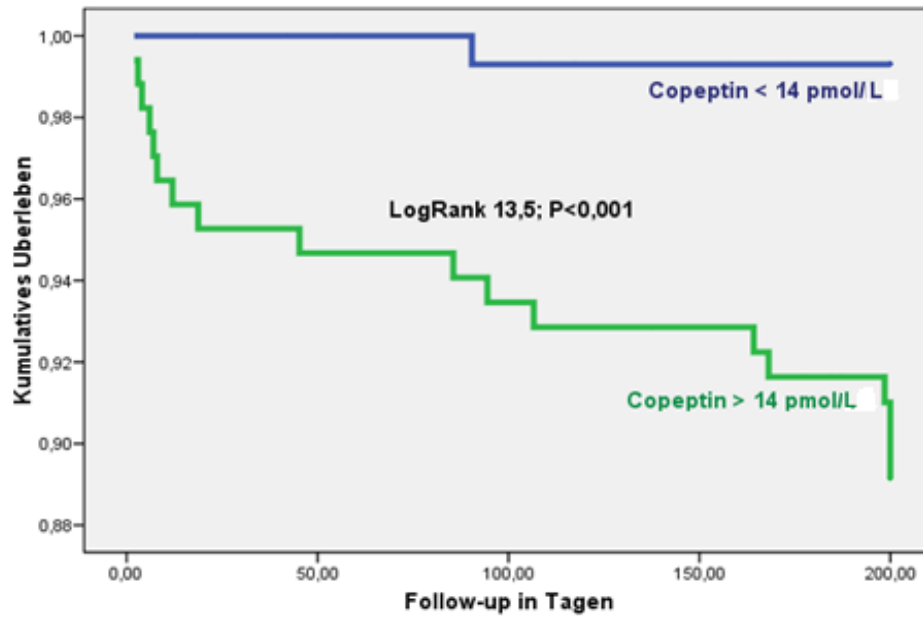


Abb.14: Kaplan-Meier 6-Monatsüberlebenskurve für Patienten mit Copeptin >14,0 pmol/L und <14 pmol/L.

### 3.4.2 Verlaufsbeobachtung nach 5 Jahren

Im Verlauf nach 5 Jahren wurde bei 14,4% der NSTEMI Patienten eine erneute PCI durchgeführt. In der Gruppe der Patienten mit instabiler AP waren es 13,8%. Die Myokardinfarktquote in den einzelnen Gruppen war statistisch nicht unterschiedlich. Nach 5 Jahren gab es einen Trend zu mehr Todesfällen in der NSTEMI Kohorte. Es waren 29 (14,2%) der NSTEMI-Patienten und 6 (6,9%) der Patienten mit instabiler AP sowie 1 (3,0%) Patient ohne KHK verstorben. (Tab.5)

	NSTEMI n=201	Instabile AP n= 87	Kein ACS n=33	p-Wert 1. vs. 2. Spalte	p-Wert 1. vs. 3. Spalte	p-Wert 2. vs. 3. Spalte
<b>5 Jahre, n(%)</b>						
PCI	29 (14,4)	12 (13,8)	2 (6,1)	0,79	0,15	0,22
CABG	7 (3,5)	7 (8,0)	0 (0)	0,29	0,23	0,11
Myokardinfarkt	8 (4,0)	4 (4,6)	2 (6,1)	0,89	> 0,99	> 0,99
Tod	29 (14,4)	6 (6,9)	1 (3,0)	0,06	0,06	0,41

Tab. 5: Verlaufsbeobachtung nach 5 Jahren

Patienten mit Copeptinkonzentrationen  $>14$  pmol/L hatten eine höhere Mortalitätsrate innerhalb von 5 Jahren (LogRank 16,9;  $p<0.001$ , multivariate Cox-Regressionsanalyse 95% CI 1,003-1,023;  $p<0.01$ ) im Vergleich zu den Patienten ohne erhöhtes Copeptin. Patienten mit hs-cTnT Konzentrationen  $>14$  ng/L hatten ebenfalls eine statistisch signifikant höhere Mortalitätsrate innerhalb von 5 Jahren (LogRank 6,9;  $p=0,009$ ) im Vergleich zu Patienten ohne erhöhtes hs-cTnT. Patienten mit erhöhtem konventionell gemessenem cTnT hatten keine signifikant höhere Verlaufsmortalität nach 5 Jahren (LogRank 2,2;  $p=0.14$ ) im Vergleich zu den Patienten ohne erhöhtes cTnT.



## 4 DISKUSSION

Die Mortalität des akuten Koronarsyndroms konnte in den letzten 10 Jahren dank der Fortschritte in der Diagnose und Therapie deutlich gesenkt werden. (47) Trotzdem werden weiterhin ca. 15% aller Todesfälle in den westlichen Industriestaaten durch akute oder chronisch ischämische Herzkrankheiten verursacht. (1) Deshalb bedarf es weiterer Verbesserung bei der Frühdiagnostik des akuten Koronarsyndroms.

Der Patient mit akutem Koronarsyndrom präsentiert sich typischerweise mit akutem Thoraxschmerz. Als erste diagnostische Maßnahme ist ein 12-Kanal EKG zu schreiben um einen akuten ST-Streckenhebungsinfarkt zu erkennen bzw. auszuschließen. Die Mehrzahl der Patienten mit Verdacht auf ein ACS haben allerdings im EKG keine ST-Streckenhebungen. Bei ca. 30% dieser Patienten ist das EKG sogar ohne pathologische Veränderungen. (8) Die weitere Diagnosestellung und Risikostratifizierung des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Streckenhebung stützt sich deshalb im Wesentlichen auf die Bestimmung der kardialen Biomarker, insbesondere der Troponine.

### 4.1 Biomarker zur Diagnose des ACS

Die höhere Sensitivität der neuen Troponinassays hat dazu geführt, dass Patienten mit ACS und erhöhtem Risiko früher erkannt werden. (48;49) Der überwiegende Anteil von Patienten mit Verdacht auf ein ACS wird mit extrakardialen Erkrankungen diagnostiziert. Zudem ist trotz der Sensitivitätsverbesserung bei einer Vielzahl von Patienten mit Verdacht auf ACS die initiale Troponinkonzentration kleiner der 99. Perzentile, insbesondere bei Patienten, die sich innerhalb der ersten 3 Stunden nach Schmerzbeginn im Krankenhaus vorstellen. Aus diesem Grund ist eine kontrollierende Troponinbestimmung im Verlauf notwendig, um einen entsprechenden Anstieg bzw. Abfall der initial gemessenen Troponinkonzentration zu dokumentieren bzw. auszuschließen. Diese Kontrollmessung sollte leitliniengerecht 3 und 6 Stunden nach der Initialmessung erfolgen. (23) Um diesen zeitkonsumierenden Prozess zu optimieren und eine schnelle und sichere Diagnose oder Ausschluss eines akuten Myokardinfarktes zu ermöglichen, wurden eine Vielzahl verschiedener Biomarker untersucht. Im Vordergrund des Interesses stehen Biomarker der vaskulären Inflammation, der Thrombozytenaktivierung und der neurohumoralen Aktivierung.

Der endogene Stressmarker Copeptin wird innerhalb kürzester Zeit nach einem Schmerzereignis freigesetzt. Aufgrund dieser frühen Freisetzung ist die Kombination

von Copeptin mit einem myokardspezifischen Marker wie dem Troponin als vielversprechender diagnostischer Ansatz zu werten.

In den zurückliegenden Jahren wurden verschiedene, sogenannte Multimarker-Strategien bei Patienten mit NSTEMI-ACS evaluiert. Myoglobin und Heart-type fatty acid-binding protein (h-FABP) wurden als Indikator des myokardialen Zelluntergangs untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass sie aufgrund ihrer geringen Molekülgröße geeignete Marker für die Akutdiagnostik des AMI sind. (50;51) Da ihnen allerdings die myokardiale Spezifität fehlt, hat sich ihre Messung in der klinischen Praxis nicht durchgesetzt.

Neben den klassischen Nekrosemarkern wurden Marker der Myokardfunktion bzw. Entzündungsmarker zur Einschätzung des kardialen Risikos eingesetzt. Durch Studiendaten ist belegt, dass die additive Messung von NT-pro-BNP und hs-CRP bei Aufnahme in Kombination mit Troponin die Risikostratifizierung dieser Patienten deutlich verbessert und erhöhte Werte aller drei Biomarker mit einer schlechten Prognose einhergehen. (52) Des Weiteren konnte gezeigt werden auch andere spezifische inflammatorische Biomarker, wie die Myeloperoxidase und das pregnancy-associated plasma protein-A (PaPP-A), mit der Kurzzeitprognose korrelieren. (53-55)

Die positiven Ergebnisse der genannten Biomarker wurden allerdings in Studien gewonnen, bei denen sie zusätzlich zum konventionell gemessenem Troponin bestimmt wurden. Da in Kombination mit hs-cTnT aber kein Nutzen für die Akutdiagnostik aufgezeigt werden konnte, wird von den aktuellen Guidelines die Messung eines zusätzlichen Biomarkers zum hs-cTnT für die Akutdiagnostik nicht empfohlen. (23)

#### **4.1.1 Hochsensitiv gemessenes kardiales Troponin T in der Diagnostik des ACS**

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen die verbesserte Sensitivität der neuen kardialen Troponinassays in der Diagnostik von Patienten mit Verdacht auf ein NSTEMI-ACS. Bereits zum Aufnahmezeitpunkt konnten 95,0% der Patienten mit NSTEMI durch die Bestimmung von hs-cTnT erkannt werden, wohingegen bei der Verwendung eines konventionellen cTnT (4. Generation) Assays nur 89,1% als Hochrisiko-Patienten identifiziert wurden. Bereits publizierte Daten konnten vergleichbare Werte für die diagnostische Genauigkeit von hs-cTnT aufzeigen. Reichlin et al. verglichen hochsensitive Troponin T und I Assays von 4 verschiedenen Herstellern mit einem

konventionellen Troponinassay der 4. Generation im Hinblick auf die diagnostische Genauigkeit bei Patienten mit Verdacht auf ein ACS. (48) Hierbei konnten Sensitivitäten zwischen 85% und 95% aufgezeigt werden, wobei die diagnostische Sensitivität des 4. Generationsassay mit 72% deutlich schlechtere Ergebnisse erbrachte als in der vorliegenden Arbeit. Die Spezifität des Assays der 4. Generation war in der Studie von Reichlin et al. mit 97% deutlich besser als die eines hochsensitiven cTnT Assay, da eine Sensitivitätsverbesserung immer mit einer Verschlechterung der Spezifität einher geht. (48)

In der von uns untersuchten Patientenkohorte gibt es fast ausschließlich Patienten mit NSTEMI-ACS; lediglich 33 Patienten hatten kein NSTEMI-ACS. Diese Vorauswahl führt zu der relativ niedrigen diagnostischen Spezifität von 45,5%, welche durch die Verwendung des hochsensitiven Troponin T Assay auf 39,4% noch weiter abnimmt. In der Berechnung der „area under the curve“ (AUC) zeigten Reichlin et al. bei den untersuchten Patienten eine deutliche Verbesserung durch Verwendung von hs-cTnT (AUC 0,95- 95% CI 0,94-0,98) im Vergleich zu cTnT (AUC 0,90; 95% CI 0,86-0,95).(46) Dies bestätigt sich auch in der vorliegenden Studie, in der für hs-cTnT (AUC 0,85; 95% CI 0,81-0,89) eine bessere AUC als für cTnT (AUC 0,80; 95% CI 0,64-0,76) errechnet werden konnte.

Der Vorteil von hochsensitiven Troponinassays in der Diagnosestellung des ACS konnte in einer Vielzahl weiterer Studien validiert werden. In einer Untersuchung der eigenen Arbeitsgruppe von zwei unabhängigen Patientenkohorten mit insgesamt 2506 Patienten konnte die diagnostische und prognostische Überlegenheit von hs-cTnT belegt werden. (49) In einer weiteren Arbeit von Keller et al. wurde gezeigt, dass bei Patienten mit Schmerzbeginn innerhalb der letzten 3 Stunden vor Aufnahme in das Krankenhaus ein einmalig erhöhter hochsensitiv-gemessener Troponin I Wert von  $>0,04 \mu\text{g/L}$  ein ACS in 86,7% der Fälle vorhersagen und in 84,1% der Fälle ausschließen kann. (56) Übereinstimmend mit den Ergebnissen der genannten Studie konnten auch Giannitsis et al. zeigen, dass durch die Verwendung eines hs-cTnT Assays im Vergleich zum konventionellen Test eine frühere ACS Diagnosestellung möglich ist und bereits zum Aufnahmezeitpunkt mehr myokardiale Nekrosen detektierbar sind. (57)

Mit der Nutzung der hochsensitiven Troponinassays im klinischen Alltag lässt sich bei mehr Patienten mit instabiler Angina pectoris eine Troponinkonzentration oberhalb der

99. Perzentile feststellen. Dies zeigt sich auch in der vorliegenden Untersuchung, in der 20% mehr Patienten mit instabiler AP eine Troponinkonzentration  $>14\text{ng/L}$  bei Aufnahme in das Krankenhaus aufwiesen. Umso wichtiger erscheint die Troponin Verlaufskontrolle zum Nachweis des Anstiegs oder Abfalls der Troponinkonzentration nach 3 bzw. 6 Stunden zur Differenzierung von Patienten mit instabiler AP und NSTEMI um dadurch eine weitere adäquate Risikostratifizierung und Behandlung zu ermöglichen. Einen Sonderfall stellen Patienten mit Verdacht auf ACS und Schmerzbeginn länger als 3 Stunden vor Aufnahme in das Krankenhaus dar. Wenn sich in dieser Patientengruppe die Troponinkonzentration unterhalb der Nachweisgrenze befindet, d.h.  $<3\text{ ng/L}$  ist der Ausschluss einer akuten myokardialen Ischämie mit einer sehr hohen diagnostischen Genauigkeit möglich. (56)

Das zentrale Problem der hochsensitiven Troponinassays ist wie bereits erwähnt die Verschlechterung der Spezifität mit einer höheren Rate an falsch positiven Ergebnissen. Erkrankungen, die ohne kardiale Ischämie zu einer akuten oder chronischen Troponin Erhöhung führen, sind zum Beispiel die chronische Niereninsuffizienz, der Schlaganfall, die Myokarditis oder eine Sepsis. Nur aufgrund einer Troponinerhöhung darf allerdings nicht die Diagnose eines akuten Myokardinfarkts gestellt werden. (58) Dazu ist die wiederholte Troponinbestimmung zur Dokumentation der Troponindynamik wichtig. Der genaue prozentuale und/oder absolute Anstieg des Troponinwertes in der drei- bzw. sechsständigen Kontrolluntersuchung ist noch Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen. (59-61). Die Empfehlung der „Universal Definition of Myocardial Infarction Group“ und die „National Academy of Clinical Biochemists“ besagen, dass bei Verwendung eines Troponinassays der 4. Generation ein Unterschied von 20% gegenüber der Ausgangs-Troponinkonzentration indikativ für einen Myokardinfarkt ist. Nach Implementierung der hochsensitiven Troponinassays in die Diagnosestellung und Risikostratifizierung von Patienten mit Verdacht auf ein ACS ist dieser prozentuale Unterschied zu gering, da sowohl das Ausmaß eines seriellen Unterschiedes der Troponinbestimmung, als auch dessen biologische Variation nicht in ausreichendem Maße berücksichtigt sind. Die zusätzliche Messung der biologischen Variation sollte dazu dienen sog. „reference change values“ festzulegen und damit hs-cTnT Werte bei Patienten mit einem Troponinanstieg bei niedriger Ausgangskonzentration besser zu interpretieren. (62) Weiterhin gibt es Daten dafür, dass der absolute Konzentrationsunterschied eine bessere diagnostische Genauigkeit für

die Diagnose Myokardinfarkt bietet als ein relativer Konzentrationsunterschied. (59) Zusätzlich zu diesen offenen Fragen ist die Bestimmung der 99. Perzentile von der Referenzpopulation abhängig und hat somit Einfluss auf die Interpretation der Messergebnisse. (63)

Die genannten Studien sowie die vorliegende Arbeit demonstrieren die verbesserte diagnostische Sensitivität von hs-cTnT, insbesondere in den frühen Stunden nach Symptombeginn. Trotzdem zeigt eine aktuelle Studie, dass durch eine einmalige Bestimmung von hochsensitivem Troponin nur 77% der akuten Myokardinfarkte, die sich ohne ST-Hebung präsentieren, erkannt werden. Knapp ein Drittel kann erst durch eine wiederholte Messung von hs-cTnT detektiert werden. (64)

Die gute Sensitivität in der vorliegenden Patientenkohorte ist allerdings durch die hohe Präselektion beeinflusst und spiegelt nicht unbedingt die eigentliche Patientenzusammensetzung einer CPU oder Notaufnahme wider. Die Sensitivität ist in einer mehr heterogen zusammengesetzten Patientenkohorte voraussichtlich schlechter und impliziert, dass andere Biomarker zum Aufnahmezeitpunkt einen Stellenwert haben könnten.

#### **4.1.2 Copeptin in der Diagnose des ACS**

Trotz der Verbesserung der Troponinbestimmung ist die Frühdiagnostik, insbesondere bei Patienten mit erst kurz zurückliegendem Brustschmerzbeginn, verbesserungswürdig. Ein vielversprechender Ansatz in der Diagnostik des ACS ist die additive Bestimmung von Copeptin. Das c-terminale Fragment des Vasopressin Prohormons ist bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt im Blut erhöht messbar. (42;65) Die ersten retrospektiven Analysen zeigten eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit beim akuten Myokardinfarkt wenn cTnT und Copeptin in Kombination gemessen wurden im Gegensatz zur singulären Messung von cTnT. (40) In diesen Studien wurde allerdings Copeptin in Kombination mit einem Troponintest der 4. Generation gemessen.

Dass die zusätzliche Copeptinbestimmung in Kombination mit konventionellen Troponin Assays in der Diagnostik des ACS durchaus diagnostisch wertvolle Informationen bietet, demonstriert auch die vorliegende Arbeit. Insgesamt hatten 87

Patienten der Gesamtkohorte initial eine mit dem konventionellen Troponin T Assay nicht messbare Troponinkonzentration ( $cTnT < 0,01$  ng/L). Bei 40 dieser 87 Patienten wurde zum Aufnahmezeitpunkt ins Krankenhaus eine erhöhte Copeptinkonzentration gemessen und diese Patienten somit als Hochrisikopatienten richtig identifiziert.

Anders stellt es sich dar, wenn hs-cTnT eingesetzt wird, dass heute zum Standard in den Labors geworden ist. Dann erbringt die additive Copeptinbestimmung keine zusätzlichen Informationen für die Diagnose Myokardinfarkt. Zwar lag in der vorliegenden Arbeit die mediane Copeptinkonzentration bei Patienten mit NSTEMI höher als bei Patienten mit instabiler AP bzw. bei Patienten ohne ACS, so war jedoch der zusätzliche diagnostische Gewinn nicht über dem des hochsensitiv gemessenen Troponin T. Zudem wiesen nur 59,2% der Patienten mit NSTEMI eine Copeptinkonzentration oberhalb der 99. Perzentile auf. Eine Erklärung hierfür könnte der hohe Anteil von Patienten in unserer Untersuchung sein, welche primär in anderen Krankenhäusern mit NSTEMI diagnostiziert wurden und im Anschluss zur weiteren Behandlung in die Kerckhoff Klinik verlegt wurden. Diese sog. Transferpatienten mit NSTEMI hatten, verglichen mit den Patienten die direkt aufgenommen wurden, weniger häufig Copeptinkonzentrationen oberhalb der 99. Perzentile. Studiendaten belegen, dass die Copeptinerhöhung nur für wenige Stunden im peripheren Blut nachweisbar ist. (66) Somit führt eine Verzögerung in der Copeptinbestimmung, im vorliegenden Fall bedingt durch die Verlegung der Patienten, zu „falsch negativen“ Ergebnissen, da die Copeptinkonzentration schon wieder abfallend ist.

Im Laufe der letzten Jahre konnte nachgewiesen werden, dass die zusätzliche Copeptinbestimmung bei Patienten mit hochsensitiv gemessenem Troponinkonzentrationen unterhalb der 99. Perzentile zum Aufnahmezeitpunkt diagnostischen Wert bietet. Wenn die Copeptinkonzentration in diesem Fall ebenfalls unterhalb der 99. Perzentile liegt, kann die Diagnose Myokardinfarkt mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, ohne dass zusätzlich eine Troponinkontrolle nach 3-6 Stunden durchgeführt werden muss. (43) So konnten beispielsweise Keller et al. bei 478 Patienten mit vermutetem ACS und Beschwerdebeginn innerhalb der letzten 12 Stunden vor Aufnahme in das Krankenhaus nachweisen, dass die kombinierte Messung von Copeptin und Troponin einen akuten Myokardinfarkt sicherer ausschließt (NPV 99,7%), als die alleinige Troponinbestimmung (AUC 0,86 vs. 0,97;  $p < 0,001$ ). (40) Dies wurde durch die Arbeit

von Giannitsis et al. bestätigt. (43) Hier konnte bei Patienten mit Verdacht auf ACS ein sog. negativer Copeptin- und hs-cTnT-Wert bei Aufnahme einen akuten Myokardinfarkt mit einer Wahrscheinlichkeit von 99,03% ausschließen. (43)

Vergleichbare Ergebnisse lieferte eine weitere Studie, in der die duale Markerstrategie, verglichen mit der alleinigen cTnT Bestimmung, bei Patienten mit Verdacht auf ein NSTEMI-ACS zu einer Verbesserung des negativen prädiktiven Wertes führt. (67) Zudem zeigte diese Studie, dass Patienten mit EKG Veränderungen, wie beispielsweise ST-Streckensenkungen, höhere Copeptinkonzentrationen aufweisen, als Patienten ohne pathologische EKG Veränderungen. ST-Streckensenkungen wiederum sind ein unabhängiger Risikofaktor und mit einer schlechteren Prognose assoziiert. (8) Die erhöhte Copeptinkonzentration bei Aufnahme ersetzte allerdings nicht die sequentielle Troponinmessung zur sicheren Diagnosestellung des NSTEMI. (67)

Im Gegensatz hierzu stehen die Studienergebnisse von Lotze et al. (68) In dieser retrospektiven Studie führte die Kombination von hs-cTnT und Copeptin zu keiner Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit bei Patienten mit Verdacht auf ACS. Interessanterweise konnte nachgewiesen werden, dass bei allen Patienten mit schweren Erkrankungen (z.B. fulminante Lungenembolie, Pneumonie, Herzinsuffizienz) die Copeptinkonzentration erhöht war. Diese Tatsache unterstreicht die diagnostische Wertigkeit von Copeptin als endogenes Stresshormon bei kritisch kranken Patienten. (66;69)

Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der Verbesserung der Diagnostik für den Ausschluss eines akuten Myokardinfarktes, so hatten etwas mehr als die Hälfte der Patienten (54,5%) ohne ACS eine Copeptinkonzentration  $<14\text{pmol/L}$ . Allerdings hatten 60,6% der Patienten ohne ACS eine hs-cTnT Konzentration  $>14\text{ng/L}$ . Daher konnte nur bei 40% der Patienten ohne ACS durch die Kombination von Copeptin und hs-cTnT ein akuter Myokardinfarkt schon bei Aufnahme ausgeschlossen werden.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse konnten weiterhin aufzeigen, dass es keinen signifikanten Unterschied in der medianen Copeptinkonzentration bei Aufnahme zwischen Patienten mit instabiler AP und Patienten ohne ACS gab. Dies wurde auch in einer anderen Studie gezeigt. (40) In einer Subgruppenanalyse von 184 Patienten mit

instabiler AP stellte sich heraus, dass die additive Messung von Copeptin keine Verbesserung in der Diagnostik im Vergleich zur alleinigen hs-cTnT Bestimmung erbringt. (40)

Derzeit ist noch unklar, welchen Nutzen die Kombination von Copeptin und Troponin, wenn hochsensitive Troponinassays verwendet werden, haben könnte. Die meisten Daten mit Copeptin wurden bisher retrospektiv erhoben. Bislang fehlt noch eine prospektiv, multizentrische, randomisierte Studie, die den Nutzen von Copeptin in Kombination mit hochsensitiv gemessenem Troponin in der Diagnose des ACS nachweist. Derzeit wird dieser Nutzen in der großen multizentrischen Studie „Effect of the biomarker copeptin in managing patients with suspected acute coronary syndrome (ACS) (BIC-8) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01498731) untersucht. Erste Ergebnisse sind Mitte 2013 zu erwarten.

## **4.2 Biomarker und Prognose des ACS**

Die Diagnosestellung und Risikostratifizierung bei Patienten mit Verdacht auf ein ACS sind eng miteinander verknüpft und sind Voraussetzung um weitere therapeutische Maßnahmen einzuleiten und zu steuern. Neben der Anamnese, dem EKG und der körperlichen Untersuchung, dienen Biomarker der Einschätzung der Morbidität und Mortalität im Verlauf. Hierbei haben bisher drei Biomarker zentrale Bedeutung im klinischen Alltag- das kardiale Troponin, das natriuretische Peptid BNP und das hs-CRP.

Die kardialen Troponine haben eine hohe prognostische Aussagekraft und sind deshalb wesentlicher Bestandteil in der Risikostratifizierung von Patienten mit und ohne ACS. Das BNP bzw. sein N-terminales Fragment NT-proBNP haben insbesondere bei der Risikostratifizierung von Patienten mit akuter und chronischer Herzinsuffizienz in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen, haben aber auch beim ACS prognostische Bedeutung. Das hs-CRP ist ein Marker für die Langzeitmortalität der Patienten.

### **4.2.1 Hochsensitiv gemessenes kardiales Troponin als prognostischer Biomarker beim ACS**

Die prognostische Bedeutung von konventionell gemessenem kardialen Troponin ist seit Jahren bekannt. In der TACTICS-TIMI-18- Studie konnte nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit gesichertem ACS bereits niedrige Konzentrationserhöhungen von



cTnT knapp oberhalb der 99. Perzentile mit einem deutlich höheren Risiko für einen Myokardinfarkt oder Tod im Verlauf assoziiert sind. (70) Vergleichbare Erkenntnisse wurden aus der OPUS-TIMI-16- Studie und FRISC-II –Studie gewonnen. (71;72) In den genannten Studien konnten die Troponinkonzentrationen allerdings nur mit einer unzureichenden Impräzision (Variationskoeffizient  $>20\%$ ) gemessen werden, da noch keine besseren Troponinassays verfügbar waren. Die neuen hochsensitiven Troponinassays bieten die Möglichkeit, bereits sehr niedrige Troponinkonzentrationen mit einer verlässlichen Impräzision (Variationskoeffizient  $<10\%$ ) zu messen und somit die Risikostratifizierung von Patienten mit und ohne ACS zu verbessern. (73)

In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten insgesamt fünf Jahre nachbeobachtet, wobei die erste Verlaufskontrolle bereits sechs Monate nach Einschluss in das Register erfolgte. Es zeigte sich bei Patienten mit NSTEMI kein Unterschied bezüglich der Notwendigkeit zur erneuten Revaskularisation (PCI oder CABG) oder Reinfarkt im Vergleich zu Patienten mit instabiler AP oder Patienten ohne ACS. Die Kaplan-Meier Kurve als Überlebenszeitanalyse bei Patienten mit hs-cTnT Konzentrationen oberhalb der 99. Perzentile, zeigte im Nachbeobachtungszeitraum von sechs Monaten keinen Unterschied im Vergleich zu Patienten mit einer hs-cTnT Konzentration  $<14$  ng/L. Im Gegensatz dazu stehen die Daten einer anderen Studie, in der Patienten mit kleineren Myokardinfarkten bereits nach 30 Tagen eine erhöhte Mortalität aufwiesen. (74) Dabei ist aber die Definition des „kleinen Myokardinfarktes“ in dieser Studie kritisch zu hinterfragen, da als Myokardinfarkte schon solche bezeichnet wurden, die hs-cTnT Werte zwischen 3 und 19 ng/L aufwiesen und mit dem konventionellen cTnT Assay nicht detektierbar waren. Dass die hs-cTnT Assays dem konventionellen cTnT Assay in der prognostischen Wertigkeit überlegen sind, demonstrieren die Ergebnisse einer großen Registerstudie bei 2506 Patienten mit Verdacht auf ACS und sechsmonatiger Nachbeobachtungsdauer. (49)

#### **4.2.2 Copeptin als prognostischer Biomarker**

Copeptin ist in verschiedenen Studien bei Patienten mit und ohne ACS bereits untersucht worden. Die LAMP- Studie ist eine der ersten Studien, in der die prognostische Bedeutung von Copeptin beim AMI nachgewiesen werden konnte. (39) Khan et al. zeigten bei 980 Patienten mit stattgehabten Myokardinfarkt während einer einjährigen Nachbeobachtungszeit, dass Copeptinkonzentrationen oberhalb der 99.

Perzentile zum Aufnahmezeitpunkt mit einer erhöhten Rehospitalisierungs- und Mortalitätsrate sowie Entwicklung einer sekundären Herzinsuffizienz assoziiert waren. (39)

In der vorliegenden Arbeit wurde die prognostische Bedeutung von erhöhten Copeptinspiegeln bei Patienten mit NSTEMI-ACS untersucht. Dabei erwies sich Copeptin als ein prädiktiver Faktor für die Mortalität innerhalb der ersten 6 Monate nach der initialen Hospitalisierung und war dem hs-cTnT überlegen. Auch innerhalb der fünfjährigen Nachbeobachtungszeit war die Copeptinkonzentration mit einer signifikant höheren Mortalitätsrate assoziiert (LogRank 16,9;  $p < 0,001$ ). Diese Ergebnisse bestätigen auch bereits publizierte Daten einer Subgruppenanalyse von 224 Patienten der OPTIMAAL Studie. (75) Copeptin erwies sich als ein starker Prädiktor für das Auftreten erneuter kardialer Ereignisse und Tod bei Patienten mit Herzinsuffizienz nach AMI. Die prognostische Wertigkeit von Copeptin war in dieser Studie der des NT-pro-BNP überlegen. (75) Eine erst kürzlich publizierte Studie konnte ebenso zeigen, dass bei Patienten mit ACS erhöhte Copeptinwerte bei Aufnahme mit einer signifikant erhöhten Mortalität im 6 Monatsverlauf vergesellschaftet sind. (76) Interessante Ergebnisse lieferte eine weitere Studie bei Patienten mit Verdacht auf ACS und vorbekannter KHK. Die Prognose innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten war signifikant schlechter wenn beide, hs-cTnT und Copeptin, erhöht waren. Dagegen war die Ereignisrate im Verlauf nicht höher wenn nur hs-cTnT erhöht, aber Copeptin normwertig war. (77)

Die prognostische Wertigkeit des Copeptin beschränkt sich nicht nur auf Patienten mit Myokardinfarkt. In der Arbeit von Tenzeris et al. wurden insgesamt 172 Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz untersucht. Über einen Nachbeobachtungszeitraum von mehr als 3,5 Jahren waren erhöhte Copeptinkonzentrationen mit dem Risiko für eine erneute kardiale Dekompensation und mit einer höheren Verlaufsmortalität assoziiert. (78) Diese prognostische Relevanz für erneute Hospitalisierung und erhöhter Mortalität während einer nur dreimonatigen Nachbeobachtung wurde auch bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz in einer multizentrischen Studie nachgewiesen. (79) Eine weitere Studie untersuchte die Rolle von Copeptin an einer großen Kohorte von Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (LVEF zwischen 5% und 65%). Die Ergebnisse wiesen eine unabhängige Korrelation zwischen den Copeptinkonzentrationen und der Mortalität

nach. Patienten mit niedrigen Copeptinwerten hatten in der Nachbeobachtungsphase über 24 Monate die niedrigste Mortalitätsrate, wohingegen die Mortalitätsrate bei den Patienten mit signifikant erhöhten Copeptinkonzentrationen über 50% lag. (80)

Der endogene Stressmarker Copeptin wird auch bei nicht kardialen Erkrankungen erhöht gemessen und hat prognostische Bedeutung. So steigen Copeptinkonzentrationen beispielsweise mit dem Schweregrad einer Sepsis an und sind mit einer schlechteren Prognose verbunden. (69) Die gleiche Beobachtung wurde auch beim ischämischen Schlaganfall gemacht. Copeptinkonzentrationen steigen mit dem Schweregrad des Schlaganfalls an und waren mit einer deutlich höheren Mortalität im Verlauf über 3 Monate assoziiert. (81)

### **4.3 Schlussfolgerung**

Die Bestimmung von Biomarkern für die Diagnosestellung und weitere Prognoseeinschätzung bei Patienten mit ACS ist inzwischen fest etabliert. Der Nutzen von Biomarkern wie z.B. dem Troponin bei Patienten mit ACS und BNP bzw. NT-pro-BNP für die Herzinsuffizienz wurde in zahlreichen Studien belegt.

Den meisten neuen Biomarkern gelang der Durchbruch in die klinische Praxis allerdings noch nicht, da sie keine Überlegenheit für die Risikostratifizierung und Diagnostik im Vergleich zum konventionellen Vorgehen geboten haben. Viele der derzeit untersuchten Biomarker messen nur unterschiedliche Facetten des gleichen Prozesses, wie zum Beispiel bei den Markern der Inflammation (Adhäsionsmoleküle, Akute-Phase-Marker, Zytokine).

Ziel weiterer Überlegungen und Studien sollte es sein, ähnlich wie bei der gemeinsamen Bestimmung von Copeptin und Troponin, Biomarker zu kombinieren, die unterschiedliche Komponenten der Pathophysiologie abbilden. Deshalb werden derzeit auch sogenannte Multi-Marker-Tests verstärkt evaluiert. Die Messung von Copeptin kann insbesondere bei Erkrankungen bei denen Störungen des vasopressinergen Systems zur Pathogenese beiträgt sinnvoll sein. Obwohl unsere Daten den diagnostischen Vorteil („rule in“) durch Messung von Copeptin bei Patienten mit V.a. ACS nicht bestätigen konnten, kann man aus der aktuellen Studienlage schließen, dass die zunehmende Bedeutung von Copeptin zum schnellen „rule out“ durch seinen hohen negativ prädiktiven Wert in Kombination mit Troponin eine Rolle zukommen könnte.

In der Risikostratifizierung des ACS könnte Copeptin zusätzliche Informationen zum mittelfristigen Verlauf (6 Monate) erbringen und einen Stellenwert erlangen, wenn dies durch prospektive Studien bestätigt wird. Außerdem könnte Copeptin aufgrund seiner prognostischen Aussagekraft auch bei nicht kardialen Erkrankungen in Zukunft eine Rolle bei der allgemeinen Risikostratifizierung in der Notaufnahme oder Intensivstation spielen.

#### **4.4 Limitationen**

In dieser Arbeit wurden Daten aus einem monozentrischen Register verwendet und retrospektiv ausgewertet. Das präselektionierte Patientengut ist die größte Limitation der vorliegenden Arbeit und spiegelt nicht die Zusammensetzung von Patienten einer allgemein-internistischen Notaufnahme und/oder CPU wieder.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Das akute Koronarsyndrom (ACS) stellt eine kritische Phase der KHK dar, die mit hoher Morbidität und Mortalität verbunden ist. Anhand des EKGs werden die Patienten in ACS mit ST-Streckenhebung (STEMI) und ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI-ACS) eingeteilt. In letzterer Gruppe unterscheidet man Patienten mit NSTEMI und instabiler Angina (IAP). Hierbei gilt die Troponinbestimmung als Goldstandard bei der Diagnosestellung und Risikostratifizierung. Mit der Einführung hochsensitiver Troponinassays konnte die Identifizierung von Hochrisikopatienten weiter verbessert werden. Allerdings erlauben auch diese immer noch nicht die Erkennung von Patienten mit erst kurz zurückliegendem Brustschmerz und erfordern meist eine sequentielle Testung. Deshalb sind zusätzliche Biomarker wie zum Beispiel das Copeptin von Interesse, um die Diagnostik von Patienten mit Verdacht auf ACS zu verbessern.

Copeptin wird als c-terminales Fragment des Arginin-Vasopressin- Prohormons zusammen mit Vasopressin unter akuten Stressbedingungen wie dem AMI von der Neurohypophyse sezerniert. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die diagnostische und prognostische Wertigkeit von Copeptin und hochsensitivem c-TnT (hs-cTnT) bei Patienten mit Verdacht auf ein NSTEMI-ACS zu untersuchen.

Bei 321 Patienten mit vermutetem NSTEMI-ACS wurden hs-cTnT, cTnT und Copeptin zum Aufnahmezeitpunkt bestimmt. Hiervon wurden 137 (42,6%) Patienten aus einer anderen Klinik zugewiesen. Bei 201 (62,6%) Patienten wurde die Diagnose NSTEMI gestellt, 87 (27,1%) hatten eine instabile Angina pectoris und 33 (10,3%) Patienten hatten kein ACS. Die diagnostische Genauigkeit von hs-cTnT zur Diskriminierung von Patienten mit NSTEMI war der von konventionell gemessenem cTnT und Copeptin überlegen. Copeptin bot keinen zusätzlichen Gewinn gegenüber hs-cTnT in der Diagnosestellung des NSTEMI in der vorliegenden Untersuchung („rule in“). Wenn die initiale Troponinkonzentration kleiner der 99. Perzentile gemessen wird und die additive Copeptinbestimmung ebenfalls kleiner der 99. Perzentile ist, so kann allerdings ein AMI mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden („rule out“). In der gegenwärtigen Arbeit war jedoch der Patientenanteil mit einer Troponinkonzentration kleiner der 99. Perzentile im Vergleich zu anderen ACS-Populationen sehr gering. Lediglich 46 Patienten der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten hatten eine Troponinkonzentration <14 ng/L bei Aufnahme. Ein Drittel der Patienten mit später

diagnostiziertem ACS hatte eine erhöhte Copeptinkonzentration  $>14$  pmol/L und somit ein erhöhtes Risiko. Die Copeptinkonzentration war im Median bei NSTEMI-Patienten höher als die bei Patienten mit instabiler AP. Allerdings war nur bei 59,2% der NSTEMI-Patienten eine Copeptinkonzentration oberhalb der 99. Perzentile messbar. Patienten, die aus anderen Krankenhäusern zugewiesen wurden, hatten weniger häufig eine erhöhte Copeptinkonzentration. Die Zeit von Symptombeginn bis zur Blutentnahme war bei diesen Patienten länger. Die Cox-Regressionsanalyse veranschaulicht, dass die Copeptinkonzentration direkt von der Zeitverzögerung des Transfers abhängen. Die Zeitverzögerung von Symptombeginn bis zur Blutentnahme muss deshalb in die Interpretation der Copeptinwerte bei Patienten mit Verdacht auf ACS einbezogen werden. Ein diagnostischer Vorteil von Copeptin in der Diagnostik von Patienten mit Verdacht auf ein NSTEMI-ACS konnte in dieser retrospektiven Analyse nicht gezeigt werden. Jedoch stellt sich Copeptin, neben kardialen Troponin T, als prädiktiver Faktor für die Mortalität innerhalb der ersten 6 Monate und 5 Jahre nach ursprünglicher Hospitalisierung heraus. Die endgültige Bewertung des Stellenwertes von Copeptin in der Diagnostik des ACS wird derzeit in einer multizentrisch-randomisierten Studie untersucht.

## 6 SUMMARY

The acute coronary syndrome (ACS) represents the critical phase of the coronary artery disease, which is associated with high morbidity and mortality. Based on the ECG, patients are subdivided in ACS with ST-Elevation (STEMI) and without ST-Elevation (NSTEMI-ACS). In the latter group patients with non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) and unstable angina (UA) are differentiated. In this setting, troponin (cTnT) measurements are regarded as gold standard for diagnosis finding and risk stratification. The introduction of high-sensitive troponin (hs-cTnT) assays allowed improving identification of high-risk patients. However, in patients presenting early after chest pain onset, sequential testing is still necessary. Accordingly, additional biomarkers like copeptin are of interest to improve early diagnosis and risk stratification of patients with ACS.

Copeptin, the c-terminal fragment of the arginine-vasopressin-prohormon, is released under stress conditions, e.g. AMI, from the pituitary gland. The aim of this study was to investigate the diagnostic and prognostic role of copeptin and hs-cTnT in patients presenting with symptoms suggestive of ACS.

In 321 patients with suspected NSTEMI-ACS hs-cTnT, cTnT and copeptin were determined on hospital admission. Out of these, 175 (54,5%) patients were transferred from other hospitals. In total, 201 (62,6%) had the discharge diagnosis of NSTEMI, 87 (27,1%) presented with UA, and in 33 (10,3%) patients ACS could be excluded. The diagnostic accuracy of hs-cTnT for discriminating patients with NSTEMI was superior compared to cTnT and copeptin. Accordingly, the measurement of copeptin alone did not provide any additional benefit in diagnosing NSTEMI compared to hs-cTnT in our cohort („rule in“). This is in contrast to other published data demonstrating that the measurement of copeptin improves early “rule-out” of AMI. When copeptin and troponin values were below the 99th percentile on admission, AMI could reliably be excluded. However, in contrast to published ACS populations the proportion of patients with troponin concentrations below the 99th percentile was very low in our study cohort. Only 46 (14,3%) patients had troponin values <14ng/L, but in 1/3 of these patients with later diagnosed ACS had elevated copeptin levels at presentation. The median copeptin concentration was higher in patients with NSTEMI than in patients with UA. However only 60% of the patients with NSTEMI had elevated copeptin levels. In patients

referred from other hospitals copeptin was less frequently elevated, which was linked to longer time delay from symptom onset until first blood sample. Cox-regression analysis confirmed that copeptin concentrations are directly related to time delay of transfer. In conclusion time delay from symptom onset until first blood sample should be considered for the interpretation of copeptin level in general. The improvement in diagnosing ACS by adding copeptin could not be demonstrated in this retrospective analysis. However copeptin proved to carry independent value in predicting mortality 6 month and 5 years after initial hospitalization. The clinical role of copeptin for diagnosing ACS is currently analyzed further in a randomized multicenter trial.



## 7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC	American College of Cardiology
ACS	Akutes Koronarsyndrom; Acute coronary syndrome
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AHA	American Heart Association
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AP	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	Area under the curve
AVP	Arginin Vasopressin
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain natriuretic peptide
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
CAD	Coronary artery disease
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase-MB Anteil
CPU	Chest Pain Unit
CRP	C-reaktives Protein
cTnT	Kardiales Troponin T
cTnI	Kardiales Troponin I
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
GDF-15	Growth differentiation factor 15
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
H-FABP	Heart-type fatty acid-binding protein
Hs-cTnT	Hochsensitiv gemessenes kardiales Troponin T
Hs-CRP	Hochsensitiv gemessenes C-reaktives Protein

HR	Hazard ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
IAP	Instabile Angina pectoris
L	Liter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	Major adverse cardiac event
MRT	Magnetresonanztomographie
NEF	Notarzt Einsatzfahrzeug
Ng	Nanogramm
NSTEMI-ACS	Nicht-ST-Streckenhebungs-ACS
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt
NT-pro-BNP	N-terminales Fragment von pro-BNP
PaPP-A	Pregnancy-associated Plasmaprotein A
PCI	Percutane koronare Intervention
Pmol	picomol
ROC	Receiver-Operating-Curve
SD	Standard Deviation
STEMI	ST-Streckenhebungs- Myokardinfarkt
TASH	Transkoronare Ablation der septalen Hypertrophie
UA	Unstable Angina
WHF	World Heart Federation

## 8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Nr.	Titel	Seite
1	Spektrum des ACS	5
2	Biomarker des akuten Myokardinfarkts	8
3	Schematische Darstellung des Aktinfilamentes <a href="http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef_troponin.htm">www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef_troponin.htm</a>  Zugriff am 27.11.2012	11
4	Aufbau des AVP Vorläufer Peptids <a href="http://www.copeptin.com/copeptin-basics/Arginin_Vasopressin_Precursor_peptide.jpg/image_preview">www.copeptin.com/copeptin-basics/Arginin_Vasopressin_Precursor_peptide.jpg/image_preview</a> , Zugriff am 24.11.2011	12
5	Freisetzung von AVP und Copeptin (modifiziert nach N.Morgenthaler)	13
6	Herzinfarkt Netzwerk Kerckhoff Klinik	16
7	Mediane Copeptinkonzentration	29
8	Mediane hs-cTnT- Konzentration	29
9	Mediane cTnT-Konzentration	30
10	ROC-Kurve für die Vorhersage NSTEMI aller 3 Marker	32

11	ROC-Kurve für die Vorhersage NSTEMI wenn cTnT<10ng/l	33
12	Kaplan-Meier Kurve hs-cTnT im 6 Monatsverlauf	35
13	Kaplan-Meier Kurve cTnT im 6 Monatsverlauf	36
14	Kaplan-Meier Kurve Copeptin im 6 Monatsverlauf	37

## 9 TABELLENVERZEICHNIS

Nr.	Titel	Seite
1	Patienten Charakteristika und Risikofaktoren	24
2	Zeitintervalle, Koronarbefund und Therapieentscheidung	26
3	Ergebnisse der Biomarkermessungen bei Aufnahme	28
4	Verlaufsbeobachtung nach 6 Monaten	34
5	Verlaufsbeobachtung nach 5 Jahren	36

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Magid D, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Schreiner PJ, Sorlie PD, Stein J, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):143-152.
2. Ekelund U, Forberg JL. New methods for improved evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome in the emergency department. *Emerg Med J*. 2007;24(12):811-814.
3. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, Squire IB, Davies JE, Bergmann A, Ng LL. C-terminal proasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation*. 2007;115(16):2103-2110.
4. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation*. 1986;73(3):418-427.
5. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*. 2000;83(3):361-366.
6. Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J*. 2002;144(6):1012-1017.
7. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med*. 1997;337(23):1648-1653.
8. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafriaci A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *Jama*. 1999;281(8):707-713.
9. Moliterno DJ, SEBA P, W. A major dichotomy in unstable angina outcomes: ST-depression versus T-wave inversion: GUSTO II results. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27 (Suppl A): 182A).
10. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):905-915.
11. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(1):64-71.

12. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *Jama*. 2004;291(22):2727-2733.
13. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE, 3rd, Steward DE, Theroux P, Alpert JS, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Smith SC, Jr. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):970-1062.
14. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, de Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21(17):1406-1432.
15. Giugliano RP, Braunwald E. The year in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(5):906-919.
16. Liu P, Yan J, Gong J, Wang C, Chen G. Positive correlation between pregnancy-associated plasma protein-A level and OX40 ligand expression in patients with acute coronary syndromes. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2011;65(3):193-197.
17. Dekker MS, Mosterd A, van 't Hof AW, Hoes AW. Novel biochemical markers in suspected acute coronary syndrome: systematic review and critical appraisal. *Heart*. 2010;96(13):1001-1010.
18. Mair J. Progress in myocardial damage detection: new biochemical markers for clinicians. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 1997;34(1):1-66.
19. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, Thayssen P, Kassis E, Eriksen U, Rasmussen K, Haunso S, Nielsen TT, Haghfelt T, Fritz-Hansen P, Hjelms E, Paulsen PK, Alstrup P, Arendrup H, Niebuhr-Jorgensen U, Andersen LI. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 1997;96(3):748-755.
20. Bhayana V, Henderson AR. Biochemical markers of myocardial damage. *Clin Biochem*. 1995;28(1):1-29.
21. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004;148(4):574-581.
22. Thomas L. Labor und Diagnose. *TH- Books Frankfurt*. 2005;Kapitel " Kardiale Diagnostik".
23. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U,

- Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Botker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyses L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054.
24. Liebetrau C, Möllmann H, Nef H. Release Kinetics of Cardiac Biomarkers in Patients Undergoing transcatheter Ablation of Septal Hypertrophy. *Clin Chem* 2012; 58(6):1049-1054.
  25. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med*. 1992;327(3):146-150.
  26. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21(18):1502-1513.
  27. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernandez-Aviles F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhubl S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116(22):2634-2653.
  28. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem*. 2009;55(7):1303-1306.
  29. Wu AH, Jaffe AS. The clinical need for high-sensitivity cardiac troponin assays for acute coronary syndromes and the role for serial testing. *Am Heart J*. 2008;155(2):208-214.
  30. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, Bassetti S, Steuer S, Winkler K, Peter F, Meissner J, Haaf P, Potocki M, Drexler B, Osswald S, Mueller C. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124(2):136-145.
  31. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, Hashim I, Berry JD, Das SR, Morrow DA, McGuire DK. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *Jama*. 2010;304(22):2503-2512.
  32. Venge P, Johnston N, Lindahl B, James S. Normal plasma levels of cardiac troponin I measured by the high-sensitivity cardiac troponin I access prototype



- assay and the impact on the diagnosis of myocardial ischemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(13):1165-1172.
33. Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. *Eur J Biochem*. 1972;28(3):334-339.
  34. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides*. 2005;26(12):2500-2504.
  35. 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):112-119.
  36. Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, Struck J, Muller B, Keller U, Christ-Crain M. Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):3973-3978.
  37. Morgenthaler NG. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function. *Congest Heart Fail*. 2010;16 Suppl 1:S37-44.
  38. Hart G, Gokal R. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with acute myocardial infarction. *Postgraduate medical journal*. 1977;53(626):761-762.
  39. McAlpine HM, Morton JJ, Leckie B, Rumley A, Gillen G, Dargie HJ. Neuroendocrine activation after acute myocardial infarction. *Br Heart J*. 1988;60(2):117-124.
  40. Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopp L, Ojeda FM, Roth A, Bickel C, Baldus S, Sinning CR, Wild PS, Lubos E, Peetz D, Kunde J, Hartmann O, Bergmann A, Post F, Lackner KJ, Genth-Zotz S, Nicaud V, Tiret L, Munzel TF, Blankenberg S. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(19):2096-2106.
  41. Liebetrau C, Nef H, Szardien S, Dörr O, Willmer M. Release Kinetics of Copeptin in Patients undergoing Transcatheter Ablation of Septal Hypertrophie. *Clin Chem*. 2013; 59(3):566-569.
  42. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, Bergmann A, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Christ A, Boldanova T, Merki R, Schaub N, Bingisser R, Christ M, Mueller C. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1):60-68.
  43. Giannitsis E, Kehayova T, Vafaie M, Katus HA. Combined Testing of High-Sensitivity Troponin T and Copeptin on Presentation at Prespecified Cutoffs Improves Rapid Rule-Out of Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin Chem*. 2011;57(10):1052-1055.
  44. Saubier B, Bode C. [Anticoagulant and thrombolytic agents in acute coronary syndrome]. *Hamostaseologie*. 2005;25(4):333-344.
  45. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-2619.
  46. Hamm C. Akutes Koronarsyndrom Teil 1. *Z Kardiologie*. 2004;93(93):72-90.

47. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2155-2165.
48. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buergel C, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009;361(9):858-867.
49. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, de Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, Liebetrau C, Woelken M, Moellmann H, Nef H, Hamm C. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2011;162(1):81-88.
50. Bruins Slot MH, Reitsma JB, Rutten FH, Hoes AW, van der Heijden GJ. Heart-type fatty acid-binding protein in the early diagnosis of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2010;96(24):1957-1963.
51. Haltern G, Peiniger S, Bufe A, Reiss G, Gülker H, Scheffold T. Comparison of usefulness of heart-type fatty acid binding protein versus cardiac troponin T for diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;105(1):1-9
52. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation*. 2002; 105(15):1760-1763.
53. Mitchell AM, Brown MD, Menown IB, Kline JA. Novel protein markers of acute coronary syndrome complications in low-risk outpatients: a systematic review of potential use in the emergency department. *Clin Chem*. 2005;51(11): 2005-2012.
54. McCann CJ, Glover BM, Menown IB et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *Eur Heart J*. 2008;29(23): 2843-2850.
55. Apple FS, Smith SW, Pearce LA, Murakami MM. Assessment of the multiple-biomarker approach for diagnosis of myocardial infarction in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2009; 55 (1):93-100.
56. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361(9):868-877.
57. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem*. 2010;56(4):642-650.
58. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2010;31(4):2197-2206.
59. Biener M, Mueller M, Vafaie M, Keller T, Blankenberg S, White HD, Katus HA, Giannitsis E. Comparison of a 3-hour versus a 6-hour sampling-protocol using high-sensitivity cardiac troponin T for rule-out and rule-in of non-STEMI in an unselected emergency department population. *Int J Cardiol*. 2012; 167(12):1243-1250

60. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem*. 2010;56(2):254-261.
61. Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C, Wild P, Genth-Zotz S, Warnholtz A, Giannitsis E, Mockel M, Bickel C, Peetz D, Lackner K, Baldus S, Munzel T, Blankenberg S. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *Jama*. 2011;306(24):2684-2693.
62. Frankenstein L, Remppis A, Giannitsis E, Frankenstein J, Hess G, Zdunek D, Doesch A, Zugck C, Katus HA. Biological variation of high sensitive Troponin T in stable heart failure patients with ischemic or dilated cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(8):633-640.
63. Panteghini M. A critical appraisal of experimental factors influencing the definition of the 99th percentile limit for cardiac troponins. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(10):1179-1182.
64. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, Twerenbold R, Reiter M, Zellweger C, Moehring B, Ziller R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Haaf P, Potocki M, Wildi K, Balmelli C, Freese M, Stelzig C, Freidank H, Osswald S, Mueller C. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med*. 2012;172(16):1211-1218.
65. Staub D, Morgenthaler NG, Buser C, Breidthardt T, Potocki M, Noveanu M, Reichlin T, Bergmann A, Mueller C. Use of copeptin in the detection of myocardial ischemia. *Clin Chim Acta*. 2009;399(1-2):69-73.
66. Morgenthaler NG, Muller B, Struck J, Bergmann A, Redl H, Christ-Crain M. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock*. 2007;28(2):219-226.
67. Charpentier S, Maupas-Schwalm F, Cournot M, Elbaz M, Botella JM, Lauque D. Combination of copeptin and troponin assays to rapidly rule out non-ST elevation myocardial infarction in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2012;19(5):517-524.
68. Lotze U, Lemm H, Heyer A, Muller K. Combined determination of highly sensitive troponin T and copeptin for early exclusion of acute myocardial infarction: first experience in an emergency department of a general hospital. *Vascular health and risk management*. 2011;7:509-515.
69. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly*. 2010;140:w13101.
70. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, Robertson DH, Hille DA, DeLucca PT, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS, Braunwald E. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *Jama*. 2001;286(19):2405-2412.
71. Venge P, Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Wallentin L. Clinical performance of three cardiac troponin assays in patients with unstable coronary artery disease (a FRISC II substudy). *Am J Cardiol*. 2002;89(9):1035-1041.
72. Morrow DA, Rifai N, Sabatine MS, Ayanian S, Murphy SA, de Lemos JA, Braunwald E, Cannon CP. Evaluation of the AccuTnI cardiac troponin I assay for risk assessment in acute coronary syndromes. *Clin Chem*. 2003;49(8):1396-1398.

73. Giannitsis EK, HA. Aktuelle Empfehlung zur Interpretation des hochsensitiven Troponin für die Diagnose, Therapie und Prognose des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Streckenhebung. 2009.
74. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, Winkler K, Kurz S, Stelzig C, Freese M, Drexler B, Haaf P, Zellweger C, Osswald S, Mueller C. Introduction of High-sensitivity Troponin Assays: Impact on Myocardial Infarction Incidence and Prognosis. *Am J Med.* 2012;125(12):1205-1213 e1201.
75. Voors AA, von Haehling S, Anker SD, Hillege HL, Struck J, Hartmann O, Bergmann A, Squire I, van Veldhuisen DJ, Dickstein K. C-terminal proavopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J.* 2009;30(10):1187-1194.
76. Afzali D, Erren M, Pavenstädt HJ, Vollert JO, Hertel S, Waltenberger J, Reinecke H, Lebiez P. Impact of copeptin on diagnosis, risk stratifikation, and intermediate term prognosis of acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol.* 2013; May 23.
77. Potocki M, Reichlin T, Thalmann S, Zellweger C, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Drexler B, Stelzig C, Freese M, Winkler K, Haaf P, Balmelli C, Hochholzer W, Osswald S, Mueller C. Diagnostic and prognostic impact of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T in patients with pre-existing coronary artery disease and suspected acute myocardial infarction. *Heart.* 2012;98(7):558-565
78. Tentzeris I, Jarai R, Farhan S, Perkmann T, Schwarz MA, Jakl G, Wojta J, Huber K. Complementary role of copeptin and high-sensitivity troponin in predicting outcome in patients with stable chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(7):726-733.
79. Maisel A, Xue Y, Shah K, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand IS, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. *Circulation.* 2011;4(5):613-620.
80. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Stoiser B, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(4):266-272
81. Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2009; 66(6):799-808.

## 11 ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION

“Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten 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 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.“

---

---

## 12 DANKSAGUNG

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Möllmann für die Überlassung des Themas und der Gelegenheit unter seiner Verantwortung die Arbeit zu erstellen. Damit verbunden ist der Dank an die Mitarbeiter der Kerckhoff Klinik Bad Nauheim, die an der Gewinnung von Daten und Material beteiligt waren.

Herrn Prof. Dr. Hamm danke ich für die immer währende Unterstützung und Beratung während der Erstellung dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Liebetrau für die stets geduldige und sehr engagierte Betreuung bei der Verarbeitung der Daten und statistischen Auswertung.

Außerdem bedanke ich mich bei den Patientinnen und Patienten, die ihre Daten für diese Studie zur Verfügung gestellt haben.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mich mit viel Geduld gefördert und unterstützt haben.