

Aus dem Arbeitsbereich Notfallmedizin/Rettungsstellen
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Früher Ausschluss eines Akuten Myokardinfarktes mittels
Copeptin und Troponin bei Patienten mit Verdacht auf Akutes
Koronarsyndrom: Erste Daten aus der klinischen Routine in der
Notaufnahme

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kim Kastner

aus Waiblingen

Datum der Promotion: 06.09.2019

für Tangerine,
die es immer schafft,
mir ein Lächeln
ins Gesicht zu zaubern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Abstrakt	9
1. Einleitung	12
1.1 Das Akute Koronarsyndrom	12
1.1.1 Krankheitsbild und Begrifflichkeiten	12
1.1.2 Epidemiologie und Relevanz	13
1.1.3 Risikofaktoren, Ätiologie und Pathogenese	14
1.1.4 Symptomatik und Differentialdiagnosen	14
1.1.5 Diagnostik	15
1.1.5.1 Anamnese und Klinische Untersuchung	15
1.1.5.2 Elektrokardiogramm	15
1.1.5.3 Labordiagnostik und Biomarker	16
1.1.5.4 Bildgebende Verfahren	17
1.1.5.5 Risikoeinschätzung	18
1.1.6 Therapie	18
1.2 Algorithmen zum Frühen Ausschluss des Akuten Myokardinfarktes durch Biomarker: Bisheriger Forschungsstand	19
1.2.1 Bedeutung und Nutzen eines Algorithmus zum Frühen Ausschluss des Akuten Myokardinfarktes	19
1.2.2 Guidelines 2007	20
1.2.3 Guidelines 2011	20
1.2.4 Guidelines 2015	22
1.2.5 Alternative Algorithmen und Biomarker	24
1.3 Copeptin	24
1.3.1 Aufbau und Bedeutung	24
1.3.2 Bisherige Studien über die Copeptin-Messung zum Ausschluss eines Akuten Myokardinfarktes	25
1.4 Fragestellung	29
2. Methodik	30
2.1 Copeptin Registry (ProCORE) Biomarkers in Cardiology (BIC)-19	30
2.1.1 Studiendesign	30
2.1.2 Studienpopulation	31
2.1.3 Duale Markerstrategie zum Rule-Out eines Akuten Myokardinfarktes mittels Copeptin und Troponin bei Patienten mit Verdacht auf Akutes Koronarsyndrom und niedrigem bis mittlerem Risikoprofil	31
2.2 Biomarkers in Cardiology (BIC)-19-Substudie am Prüfzentrum Campus Virchow-Klinikum Berlin	33
2.2.1 Charakteristika	33
2.2.2 Ethik	33
2.2.3 Patientenrekrutierung	34
2.2.4 Laboruntersuchungen	35
2.2.4.1 Copeptin	35
2.2.4.2 Troponin	35

2.2.5	Datenerhebung.....	35
2.2.5.1	Anonymisierung der Patienten.....	35
2.2.5.2	Primärdaten	36
2.2.5.3	Elektronischer Erfassungsbogen	36
2.2.5.4	Zusätzlicher Datensatz	39
2.2.5.5	Follow-Up.....	40
2.2.6	Datenaufbereitung	40
2.2.7	Literaturrecherche	41
2.2.8	Statistische Analyse	41
3.	Ergebnisse.....	43
3.1	Patientencharakteristika	43
3.1.1	Demographische Zusammensetzung.....	43
3.1.2	Beschwerdebild	43
3.1.3	Vorerkrankungen und Risikoprofil	44
3.1.4	Diagnostische Befunde und Leistungen	45
3.1.4.1	Aufnahmestatus und Klinische Untersuchung	45
3.1.4.2	Elektrokardiogramm.....	46
3.1.4.3	Labordiagnostik und Biomarker	46
3.1.4.4	Koronarangiographie	48
3.1.4.5	Risikoeinschätzung	48
3.1.5	Rule-Out	49
3.1.6	Diagnosen	49
3.1.7	Krankenhausaufnahmen	49
3.1.8	Behandlungsdauer	50
3.1.9	Weitere Aufenthalte	50
3.1.10	Mortalität.....	51
3.2	Vergleich der Gruppen „Primäre Entlassung durch Rule-Out“ und „Kein Rule-Out und Sekundäre Entlassung“	52
3.2.1	Demographische Zusammensetzung.....	52
3.2.2	Beschwerdebild	52
3.2.3	Vorerkrankungen und Risikoprofil	52
3.2.4	Diagnostische Befunde und Leistungen	54
3.2.4.1	Aufnahmestatus und Klinische Untersuchung	54
3.2.4.2	Elektrokardiogramm.....	55
3.2.4.3	Labordiagnostik und Biomarker	56
3.2.4.4	Koronarangiographie	58
3.2.4.5	Risikoeinschätzung	58
3.2.5	Diagnosen	58
3.2.6	Krankenhausaufnahmen	58
3.2.7	Behandlungsdauer	59
3.2.8	Weitere Aufenthalte	60
3.2.9	Mortalität.....	61
3.3	Charakteristika der verstorbenen Patienten.....	62
3.3.1	Patient 1	62
3.3.2	Patient 2	63
3.4	Charakteristika von Patienten mit „Over-Rule“	63
3.5	Patienten mit Copeptin-Messung ohne Verdacht auf Akutes Koronarsyndrom	65

4. Diskussion	67
4.1 Zusammenfassung und Bewertung	67
4.2 Vergleichbarkeit der Population	67
4.2.1 Alter	67
4.2.2 Geschlecht.....	68
4.2.3 Einschlusskriterien.....	68
4.2.4 Zeitpunkt des Symptombeginns	69
4.2.5 Vorerkrankungen und Risikoprofil	70
4.2.6 GRACE-Score	70
4.3 Vergleichbarkeit des Vorgehens	71
4.3.1 Verwendete Biomarker und Testverfahren.....	71
4.3.2 Cut-Off	72
4.3.3 Messzeitpunkte.....	73
4.4 Vergleich der Ergebnisse	73
4.4.1 Effizienz des Rule-Out-Algorithmus.....	73
4.4.2 Copeptin-Konzentration.....	74
4.4.3 Sicherheit des Rule-Out-Algorithmus	75
4.4.3.1 Sensitivität.....	75
4.4.3.2 Spezifität	76
4.4.3.3 Negativer Prädiktiver Wert	77
4.4.3.4 Positiver Prädiktiver Wert.....	77
4.4.4 Diagnosen	78
4.4.5 Behandlungsdauer	78
4.4.6 Mortalität.....	79
4.5 Limitationen.....	80
4.6 Schlussfolgerungen und Ausblick	82
Literaturverzeichnis	83
Eidesstattliche Erklärung	98
Anteilerklärung	99
Lebenslauf	101
Publikationsliste	102
Danksagung	103

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ACVB	Koronararterienbypass-Operation
ADH	Antidiuretisches Hormon
AMI	Akuter Myokardinfarkt
ASS	Acetylsalicylsäure
AVP	Arginin-Vasopressin
BIC	Biomarkers in Cardiology
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CABG	Koronararterienbypass-Operation
CCI	Charlson Comorbidity Index
CK	Creatinkinase
CK-MB	Myokardspezifisches Isoenzym der Creatinkinase
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPU	Chest Pain Unit
CrCl	Kreatinin-Clearance
CRH	Corticotropin-Releasing Hormon
CRP	C-reaktives Protein
CSV	Comma-Separated Values
cTn	Kardiales Troponin
CV	Variationskoeffizient
CVK	Campus Virchow-Klinikum
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
eCRF	Electronic Case Report Form
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ESI	Emergency Severity Index
FRISC	Fast Revascularisation in Instability in Coronary Disease
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transferase
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events

H-FABP	herzspezifisches Fettsäure-bindendes Protein
HIS	Hospital Information System
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein
hsTn	hochsensitives Troponin
IAP	Instabile Angina Pectoris
IBM	International Business Machines
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IGFBP-1	Insulin-Wachstumsfaktor-bindendes Protein-1
Katz ADL	Katz Activities of Daily Living
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LOD	Limit Of Detection
MCH	Hämoglobinkoeffizient
MCHC	Mittlere Korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration
MCV	Erythrozytenvolumen
MI	Myokardinfarkt
MPV	Mittleres Thrombozytenvolumen
MR-proANP	Midregionales Pro-Atriales Natriuretisches Peptid
NCCP	noncoronary chest pain
NPV	Negative Predictive Value
NSTE-ACS	ACS ohne persistierende ST-Strecken-Hebung
NSTEMI	Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung
NT-proBNP	N-terminales Prohormonfragment des B-Typ natriuretischen Peptids
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
POCT	Point-of-Care-Test
PPV	Positive Predictive Value
ProCORE	Copeptin Registry
Prx4	Peroxiredoxin-4
PURSUIT	Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy
PVN	Nucleus paraventricularis

RDW-CV	Erythrozytenverteilungsbreite
SOP	Standard Operating Procedure
SPSS	Statistic Package for Social Sciences
STEMI	Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
Tn	Troponin
UKB	Unfallkrankenhaus Berlin
ULN	Upper Limit Of Normal
VAS	Visual Analog Scale
WHO	World Health Organization

Abstrakt

Einleitung: Die randomisierte, kontrollierte Biomarkers in Cardiology (BIC)-8-Studie konnte die Sicherheit und Effizienz eines Algorithmus zum frühen Ausschluss (Rule-Out) eines Akuten Myokardinfarktes (AMI) mittels Messung des initialen Troponin- und Copeptin-Wertes bei Verdacht auf Akutes Koronarsyndrom (ACS) und niedrigem bis mittlerem Risikoprofil bestätigen. Die vorliegende Arbeit untersucht die Sicherheit und Effizienz des Algorithmus unter klinischen Routinebedingungen.

Methodik: An der Charité Universitätsmedizin Berlin wurden 300 Patienten rekrutiert, die sich mit Verdacht auf ACS vorstellten und eine kombinierte Troponin- und Copeptin-Messung bei Aufnahme erhielten. Gemäß Algorithmus konnten Patienten mit negativen Ergebnissen für beide Marker nach klinischer Endbeurteilung entlassen werden und wurden der Gruppe „Primäre Entlassung nach Rule-Out“ zugeteilt, wenn sie außerdem keine seriellen Blutentnahmen und keinen stationären Aufenthalt hatten. Patienten mit mindestens einem positiven Marker wurden nach bisherigem Standardverfahren behandelt und fielen neben Patienten mit seriellen Blutentnahmen oder stationärem Aufenthalt in die Gruppe „Kein Rule-Out und Sekundäre Entlassung“. Die Datenerhebung und -auswertung erfolgte nachträglich mittels Hospital Information System (HIS), Electronic Case Report Form (eCRF) und Statistic Package for Social Sciences (SPSS).

Ergebnisse: Im untersuchten Patientenkollektiv waren 48,7 % (n = 146) männlich und das mediane Alter betrug 43 Jahre (Min/Max: 18/93). 72,0 % (n = 216) stellten sich mit Brustschmerz vor. Der Symptombeginn lag zu 53,4 % (n = 126) > 12 Stunden, 20,3 % (n = 48) < 3 Stunden, 14,4 % (n = 34) 3-6 Stunden und 11,9 % (n = 28) 6-12 Stunden vor Präsentation. 70,7 % (n = 212) aller Patienten wurden der „Rule-Out-Gruppe“ zugeordnet. Diese hatten zu 25,5 % (n = 51) eine kardiale Diagnose, aber keiner von ihnen ein ACS (0,0 %; n = 0). Unter Patienten aus der Gruppe „Kein Rule-Out und Sekundäre Entlassung“ (29,3 %; n = 88), gab es 29,5 % (n = 26) mit kardialer Diagnose und 15,9 % (n = 14) mit ACS. „Rule-Out-Patienten“ hatten eine 1-Jahres-Mortalität von 0,0 % (n = 0; nmiss = 2), während Patienten aus der anderen Gruppe eine 1-Jahres-Mortalität von 2,4 % (n = 2; nmiss = 3) aufwiesen.

Schlussfolgerung: Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Algorithmus bei fast drei Vierteln aller Patienten mit Verdacht auf ACS zum Ausschluss eines AMI und früher Entlassung führte. In dieser Patientengruppe trat kein ACS auf und kardiale Diagnosen waren seltener, als bei Patienten ohne Rule-Out. Die 1-Jahres-Mortalität frühzeitig entlassener Patienten betrug 0,0 %. Folglich konnten Sicherheit und Effizienz des Algorithmus unter klinischen Routinebedingungen gezeigt werden.

Abstract

Background: The randomized, controlled Biomarkers in Cardiology (BIC)-8 study confirmed safety and efficiency of an algorithm for the early rule-out of Acute Myocardial Infarction (AMI) in patients with suspected ACS (Acute Coronary Syndrome) and low to intermediate risk by initial measurement of troponin and copeptin. The present study examines safety and efficiency of the algorithm under clinical routine conditions.

Methods: At the Charité University Medicine Berlin 300 patients who presented with suspected ACS and received a measurement of troponin and copeptin, were collected. According to the algorithm patients with negative results for both markers were discharged and classified into the group “primary discharge after rule-out”, if they also had no serial blood samples and no hospital admission. Patients with positive results for one or both markers were treated corresponding to standard procedure and assigned to the group “no rule-out and secondary discharge” besides patients with serial blood samples or hospital admission. Data collection and analysis were performed later by means of Hospital Information System (HIS), Electronic Case Report Form (eCRF) and Statistic Package for Social Sciences (SPSS).

Results: Within the cohort 48.7 % (n = 146) were male and median age was 43 years (min/max: 18/93). 72.0 % (n = 216) presented with chest pain. Symptom onset was > 12 hours before admission in 53.4 % (n = 126), < 3 hours in 20.3 % (n = 48), 3-6 hours in 14.4 % (n = 34) and 6-12 hours in 11.9 % (n = 28). Of all patients 70.7 % (n = 212) were assigned to the “rule-out group”. Of those 25.5 % (n = 51) had a cardiac diagnosis, but none of them ACS (0,0 %; n = 0). Among patients in the group “no rule-out and secondary discharge” (29.3 %; n = 88) 29.5 % (n = 26) received a cardiac diagnosis and 15.9 % (n = 14) ACS. Ruled-out patients had a 1-year-mortality of 0.0 % (n = 0; nmiss = 2). In the other group it was 2.4 % (n = 2; nmiss = 3).

Conclusion: This study showed, that the algorithm allowed rule-out of AMI and discharge for almost three quarters of patients with suspected ACS. In this group no ACS occurred and cardiac diagnoses were less frequent than in patients without rule-out. The 1-year-mortality of patients discharged early was 0.0 %. Thus safety and efficiency of the algorithm was shown under routine conditions.

1. Einleitung

1.1. Das Akute Koronarsyndrom

1.1.1. Krankheitsbild und Begrifflichkeiten

Das Akute Koronarsyndrom (ACS) ist eine von mehreren verschiedenen klinischen Manifestationsformen der Koronaren Herzkrankheit (KHK) [1]. Neben der asymptomatischen Ischämie kann sie sich symptomatisch in Form einer stabilen Angina Pectoris oder eines ACS äußern, deren typisches Leitsymptom der Brustschmerz ist [2]. Der Begriff des ACS umfasst ebenfalls mehrere unterschiedliche Krankheitsbilder, die anhand der Beurteilung der ST-Strecke im Elektrokardiogramm (EKG) eingeteilt werden können [3]. Zum ACS ohne persistierende ST-Strecken-Hebung (NSTE-ACS) gehören die Instabile Angina Pectoris (IAP) und der Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) [3]. Der Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) hingegen umschreibt eine eigene Gruppe [3]. Weiterhin wird in der Literatur zum Teil auch der Plötzliche Herztod, der eine mögliche Folge des Myokardinfarktes (MI) ist, als eigenständige Gruppe zum ACS gezählt [1, 2]. Eine Übersicht zeigt Abbildung 1.

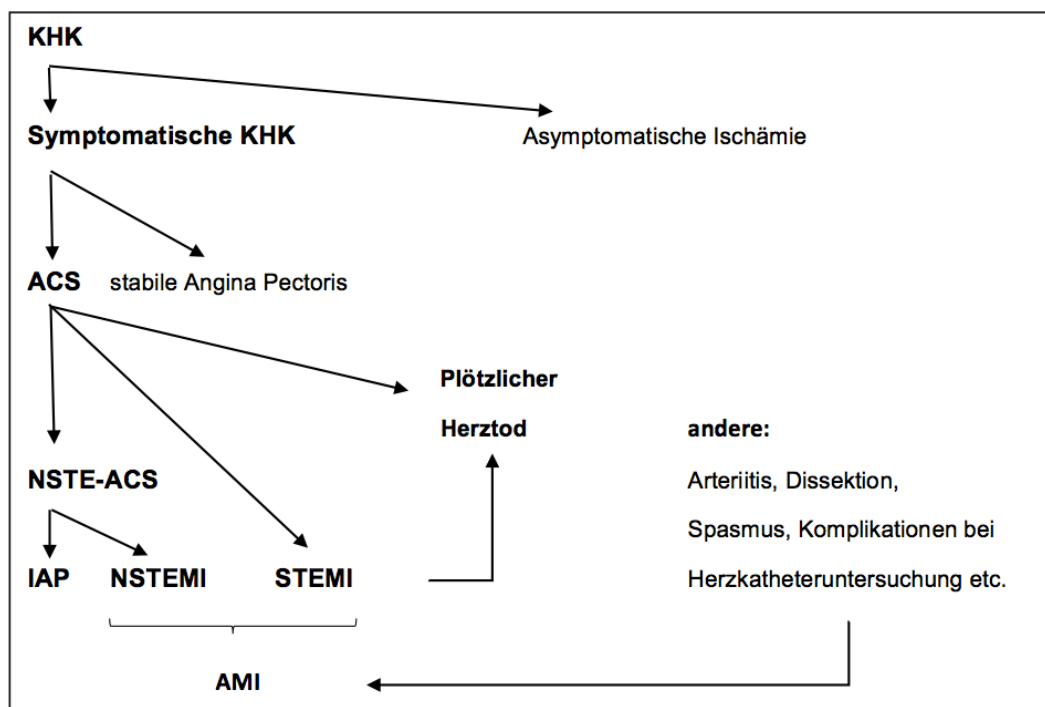


Abbildung 1 Übersicht KHK und ACS [1-6]

Die IAP ist, als einzige Form des ACS, bei der durch Myokardischämie unter Ruhebedingungen oder minimaler Belastung keine Nekrose entsteht, durch einen fehlenden Anstieg der Troponin (Tn)-Konzentration im Blut definiert [3]. Der NSTEMI hingegen, der zwar keine persistierende Hebung der ST-Strecke im EKG aufweist, aber einen myokardialen Zellverlust zur Folge hat, ist durch einen Anstieg von kardialen Biomarkern definiert [3, 5]. Der STEMI zeichnet sich sowohl durch Zelluntergang mit Anstieg von Tn als auch durch eine ST-Strecken-Hebung im EKG aus (Abbildung 3) [3, 5]. Laut „Third Universal Definition of Myocardial Infarction“ werden sowohl STEMI als auch NSTEMI als Akuter Myokardinfarkt (AMI) bezeichnet [4]. Die offiziellen Kriterien verlangen für die Diagnose eine Kombination aus einem Anstieg und / oder Abfall eines kardialen Biomarkers und mindestens einem der in Abbildung 2 aufgelisteten Symptome [2, 4]:

- (1) Symptome von Ischämie.
- (2) Neue oder mutmaßlich neue signifikante ST-T-Wellen-Veränderungen oder Linksschenkelblock im 12-Kanal-EKG.
- (3) Entwicklung pathologischer Q-Wellen im EKG.
- (4) Bildgebender Beweis eines neuen oder mutmaßlich neuen Verlusts vitalen Myokards oder regionale Wandbewegungsstörung.
- (5) Intrakoronarer Thrombus nachgewiesen mittels Angiographie oder Autopsie.

Abbildung 2 Kriterien, welche neben einem Anstieg oder Abfall eines kardialen Biomarkers einen AMI definieren [2, 4]

1.1.2. Epidemiologie und Relevanz

Das ACS ist mit 50 % die häufigste Manifestationsform einer KHK [2]. In Deutschland hat die KHK eine Lebenszeitprävalenz von 30 % für Männer und 15 % für Frauen [2]. Sie macht 20 % aller Todesfälle in Deutschland aus [2]. Allein im Jahr 2015 erlitten in Deutschland rund 219.000 Menschen einen AMI [7]. Im Jahr 2014 verstarben ca. 48.000 Menschen an den Folgen eines AMI [8]. Die KHK ist mit steigender Tendenz die häufigste Todesursache in den Industrieländern weltweit [2, 5, 9]. Sie verursacht einen erheblichen Teil der Morbidität und Mortalität und ist verbunden mit hohen Kosten im Gesundheitswesen [1, 9, 10]. Im Jahr 2002 entfielen mit 35,4 Mrd. Euro 15,8 % der

Krankheitskosten auf Krankheiten des Kreislaufsystems, davon 7,0 Mrd. Euro allein auf die Ischämischen Herzkrankheiten [10]. Die Mortalität innerhalb des ersten Monats nach einem AMI liegt bei 10,8 % [11]. Die meisten Patienten versterben noch während des Aufenthaltes im Krankenhaus [11].

1.1.3. Risikofaktoren, Ätiologie und Pathogenese

Die KHK entsteht auf dem Boden einer Arteriosklerose in den Koronargefäßen [2]. Dabei kommt es im Rahmen einer chronischen Entzündung begünstigt durch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Arterieller Hypertonie, Alter und männlichem Geschlecht zur Plaquebildung, Fibrosierung und Verdickung der Gefäßwand [1, 2, 12, 13]. Die Einengung des Gefäßlumens führt zu einer Koronarinsuffizienz und Imbalance zwischen Sauerstoffangebot und –verbrauch im Herzmuskel (Myokardischämie) [1, 2]. Durch Ausdünnung der fibrösen Plaquemembran kann es beim ACS zur Ruptur dieser instabilen Plaque, Thrombozytenaggregation mit thrombotischem Verschluss und distaler Embolisation kommen [1, 2, 5, 12]. Da der Herzmuskel ab einer Ischämiedauer von zwei Stunden irreversiblen Schaden erleidet, kommt es nach dieser Zeit zu einer Myokardnekrose mit Untergang von Kardiomyozyten [5]. In seltenen Fällen jedoch kann das ACS auch nicht-arteriosklerotischen Ursprungs sein und z.B. durch Arteriitis, Dissektion, Spasmus oder Komplikationen bei Herzkatheteruntersuchungen ausgelöst werden [2, 6].

1.1.4. Symptomatik und Differentialdiagnosen

Das Leitsymptom der KHK und des ACS ist die Angina Pectoris [1, 2]. Sie ist gekennzeichnet durch stechende linksthorakale oder retrosternale Schmerzen, Druck- oder Engegefühl mit Ausstrahlung in Rücken, Arme und Schultern (Abbildung 3) [1-3]. Sie wird häufig durch körperliche oder psychische Belastung ausgelöst und klingt meist unter Ruhe oder Gabe von Nitroglyzerin wieder ab [2]. Weitere mögliche Präsentationen sind Dyspnoe, Schwindel, Synkopen, Zeichen einer Herzinsuffizienz oder Rhythmusstörungen [1, 3]. Sowohl KHK als auch ACS können auch asymptomatisch verlaufen, oder atypische Symptome wie Verdauungsbeschwerden, Bauch- und auch Zahnschmerz umfassen [1, 3]. Weitere Zeichen insbesondere beim MI sind vegetative Beschwerden wie Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen und Todesangst

[1-3]. Die beschriebene Symptomatik ist sehr unspezifisch und kann Folge verschiedener Erkrankungen sein [3]. Andere kardiovaskuläre, pulmonale, muskuloskeletale, gastrointestinale und weitere Differentialdiagnosen verlangen eine gezielte Ausschlussdiagnostik [1].

1.1.5. Diagnostik

1.1.5.1. Anamnese und Klinische Untersuchung

Patienten mit Verdacht auf ACS sollten möglichst in einer interdisziplinären Notaufnahme oder einer spezialisierten Chest Pain Unit (CPU) der Einschätzung eines qualifizierten Arztes unterzogen werden [3, 6, 14]. Die ersten wichtigen Hinweise liefert die Anamnese [5]. Dabei sollte unter anderem auf die aktuellen Beschwerden und den Beschwerdeverlauf, die individuelle Patientengeschichte, Risikofaktoren und Vorerkrankungen eingegangen werden, um die Wahrscheinlichkeit einer KHK zu ermitteln [3]. Neben der Anamnese ist die klinische Untersuchung mit gründlicher Inspektion, Palpation, Auskultation und Vitalparameterkontrolle essentiell für die Diagnostik eines vermuteten ACS [3, 5]. Eine erste Risikostratifizierung beim AMI in die Gruppen I bis IV erlaubt die Killip-Klassifikation der Herzinsuffizienz [2, 3].

1.1.5.2. Elektrokardiogramm

Das wichtigste technische Mittel zur Diagnostik eines ACS ist das 12-Kanal-Ruhe-EKG, welches möglichst innerhalb von zehn Minuten nach Arztkontakt stattfinden sollte [3, 5, 6, 14]. Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Ereignis kann ein EKG jedoch noch unauffällig sein, deshalb sollte ein ACS erst nach 24 Stunden durch ein zweites EKG ausgeschlossen werden [2, 3, 6, 14]. Weiterhin liefert ein kontinuierliches EKG-Monitoring zusätzliche Informationen über den dynamischen Verlauf [6, 14]. Anhand der Befunde aus Anamnese, Untersuchung und EKG kann bereits eine von vier möglichen Arbeitsdiagnosen (STEMI, NSTEMI-ACS mit oder ohne andauernde Ischämie oder hämodynamische Instabilität und ACS unwahrscheinlich) gewählt werden (Abbildung 3) [3, 6, 14]. Während beim STEMI nun die sofortige Intervention und nachfolgend Verlegung auf eine Intensive Cardiac Care oder Coronary Care Unit mit umfangreichem Monitoring erfolgen sollte, besteht der nächste diagnostische Schritt zur weiteren

Differenzierung und Risikoeinschätzung des NSTEMI-ACS in der Beurteilung bestimmter Laborbefunde [5, 6, 14, 15].

1.1.5.3. Labordiagnostik und Biomarker

Mögliche Parameter zur Diagnose eines AMI sind Myoglobin, Creatinkinase (CK), deren myokardspezifisches Isoenzym CK-MB, Glutamat-Oxalacetat-Transferase (GOT) und Laktat-Dehydrogenase (LDH) [2, 5]. Da sie jedoch in ihrer Sensitivität und Spezifität anderen Markern deutlich unterlegen sind, werden sie nur noch unterstützend eingesetzt [1, 2, 6, 16]. Nicht als diagnostische, aber als prognostische Marker können hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP), B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) und sein N-terminales Prohormonfragment NT-proBNP bzw. Midregionales Pro-Atriales Natriuretisches Peptid (MR-proANP), die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Kreatinin-Clearance (CrCl) und Cystatin C hinzugezogen werden [6, 17-22]. Im Rahmen eines Multimarker Ansatzes ist die kombinierte Verwendung mehrerer Marker möglich [6].

Die größte Bedeutung bei Nachweis und Prognose eines AMI hat jedoch das Tn, dessen Bestimmung bei Patienten mit Verdacht auf ACS in den Leitlinien dringend empfohlen ist [2, 3, 6, 14]. Tn ist als regulatorischer Proteinkomplex der Aktin-Myosin-Interaktion Bestandteil der kontraktiven Einheit der Muskelzelle [23]. Die kardialen Troponine cTnI, cTnT und cTnC kommen auch im Herzmuskel vor [4, 24]. Lange Zeit galt die Annahme, dass cTn nur bei Zelluntergang oder -schädigung von Kardiomyozyten z.B. durch Ischämie ins Blut freigesetzt und messbar wird [3, 5, 6, 14]. Obwohl genaue Mechanismen nicht bekannt sind, muss es auch andere Ursachen für den Anstieg von Tn geben, die nicht mit Ischämie einhergehen [25]. Erhöhte Tn-Werte können z.B. auch bei Myokardzellschädigung bei Herzinsuffizienz, Lungenembolie, Trauma und Sepsis auftreten [5, 26]. Mit der Einführung neuer, genauerer Messverfahren kann hochsensitives Troponin (hsTn) sogar bei Gesunden schon in geringsten Konzentrationen detektiert werden [5, 27, 28]. Beim AMI ist der initiale Tn-Anstieg frühestens drei bis vier Stunden (mit hochsensitiven Messverfahren eine Stunde) nach Symptombeginn messbar [3, 6, 14]. Die Werte können beim AMI bis zu zwei Wochen, beim NSTEMI-ACS meist nur 48-72 Stunden erhöht bleiben, wobei TnT und TnI sich nicht wesentlich voneinander unterscheiden [14]. cTn ist deutlich schneller nach einem Ereignis nachweisbar und weist eine höhere Sensitivität und Spezifität auf, als früher verwendete Marker [5, 6, 14]. Somit ist die Beurteilung von cTn (bevorzugt

hsTn) aktueller Standard zur Stellung der Diagnose AMI und dient darüber hinaus zur Differenzierung des NSTEMI-ACS in NSTEMI und IAP (Abbildung 3) [3-5].

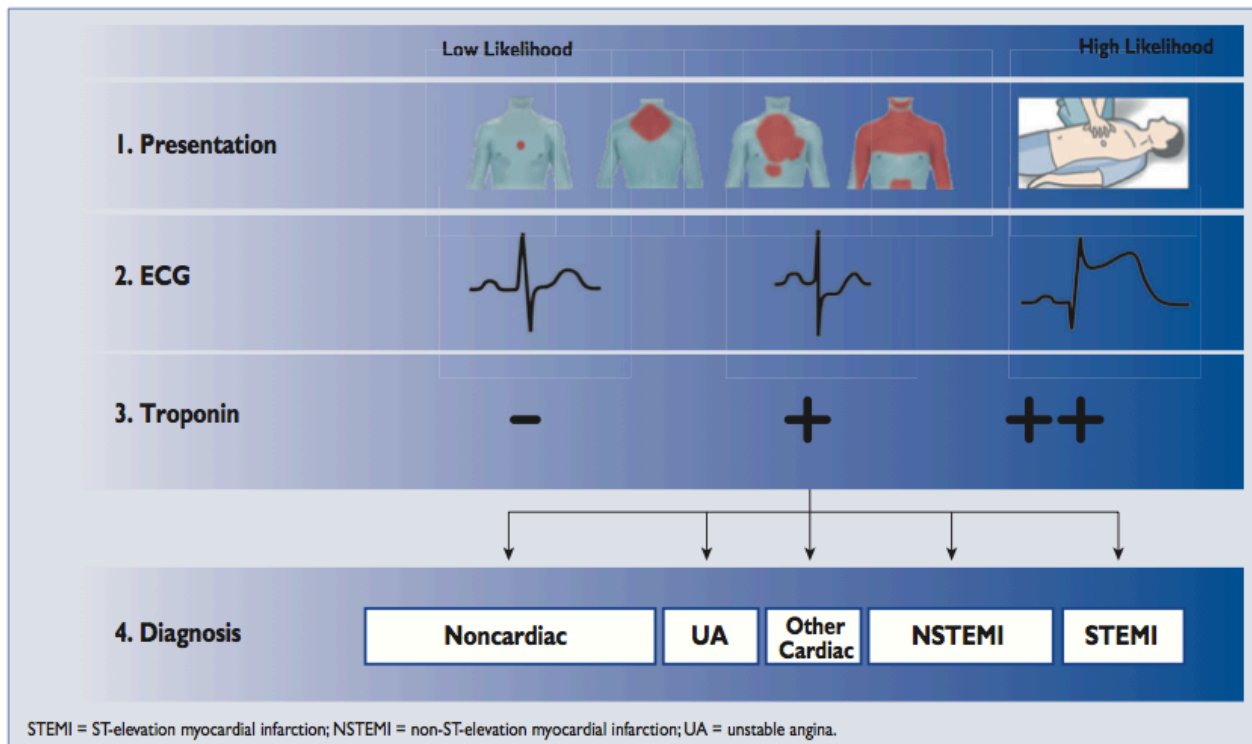


Abbildung 3 Initiale Einschätzung von Patienten mit ACS [3]

1.1.5.4. Bildgebende Verfahren

Im Falle einer Hospitalisierung und für alle Patienten mit anhaltendem Brustschmerz, aber sonst unauffälligen EKG- und Laborbefunden ist die Durchführung einer Echokardiographie gegebenenfalls gefolgt von einer Koronarangiographie empfohlen [3]. Bei beschwerdefreien Patienten ohne pathologische Befunde können verschiedene Stresstestungen durchgeführt werden [3, 6, 14]. Weitere Verfahren vor allem zur Diagnostik verschiedener Differentialdiagnosen sind die Magnetresonanztomographie, die Computertomographie, nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden und konventionelles Röntgen [3, 5, 6, 14].

1.1.5.5. Risikoeinschätzung

Die individuelle Risikoeinschätzung, die auch die anschließende Behandlung beeinflusst, beruht auf Befunden aus Anamnese, Untersuchung, Labor und weiterer Diagnostik [3, 6, 14]. Zur Vereinfachung der Risikostratifizierung werden Risiko-Scores wie Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI), Fast Revascularisation in Instability in Coronary Disease (FRISC) oder der HEART-Score verwendet [3, 6, 14, 29].

1.1.6. Therapie

Die initiale Therapie nach Diagnosestellung eines NSTEMI-ACS beinhaltet die Gabe von Nitraten, Sauerstoff bei Hypoxie oder Atemnot, Beta-Blockern oder Calcium-Kanal-Blockern und gegebenenfalls Opiaten [3]. Empfohlen wird außerdem eine Duale Thrombozytenaggregationshemmung bestehend aus Aspirin und einem P2Y₁₂-Antagonisten in Kombination mit Antikoagulantien [3]. Für die Indikationsstellung einer invasiven Koronarangiographie und Revaskularisierung sollten Nutzen und Risiken abgewogen werden [3]. Für Patienten mit therapeutisch nicht zugänglicher KHK oder unauffälliger Koronarangiographie kommt eine konservative Behandlung in Frage [3]. Patienten mit vermutetem oder bestätigtem NSTEMI-ACS mit Koronarer Eingefäßerkkrankung erhalten standardmäßig eine Perkutane Koronarintervention (PCI) [3, 5]. Bei Mehrgefäßerkkrankung ist die Entscheidung zwischen PCI und Koronararterienbypass-Operation (CABG) individuell zu treffen [3]. Wenn die Koronarangiographie keine Option zur Intervention zeigt, bleibt als einzige Möglichkeit nur die intensivierete medikamentöse Therapie [3].

Das diagnostische Vorgehen bei einem STEMI ähnelt dem bei einem NSTEMI-ACS. Bei Festlegung der Arbeitsdiagnose STEMI mittels EKG sollten jedoch keine weiteren Befunde mehr abgewartet werden [15]. Eine sofortige Reperfusionstherapie ist indiziert und bevorzugt sollte eine Primäre PCI innerhalb von 60 Minuten durchgeführt werden [15]. Wenn innerhalb von 120 Minuten nicht die Möglichkeit für diese Intervention besteht, kann eine Fibrinolyse erwogen werden [5, 15]. Sowohl PCI als auch Fibrinolyse erfordern zusätzlich die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und die akute Therapie mit Antithrombinen [15]. In seltenen Fällen kann bei ungünstigen anatomischen Bedingungen und mittels PCI nicht therapierbaren Befunden auch eine

CABG zur Therapie des STEMI in Frage kommen [5, 15]. Patienten, die sich erst zwölf Stunden nach Symptombeginn vorstellen oder keine Reperfusionstherapie erhalten haben, sollten sobald wie möglich eine medikamentöse Therapie erhalten [15].

Abschließend sollte bei STEMI sowie NSTEMI-ACS eine Prophylaxe koronarer Rethrombosen und die Therapie möglicher Komplikationen erfolgen [2]. Langfristige Therapien, die im Rahmen eines Rehabilitationsprogramms vermittelt und umgesetzt werden können, beinhalten eine Umstellung des Lebensstils und eine geeignete Langzeitmedikation z.B. mit einer antithrombotischen Therapie, Beta-Blockern, Statinen etc. [2, 3, 5, 15].

1.2. Algorithmen zum Frühen Ausschluss des Akuten Myokardinfarktes durch Biomarker: Bisheriger Forschungsstand

1.2.1. Bedeutung und Nutzen eines Algorithmus zum Frühen Ausschluss des Akuten Myokardinfarktes

Wie bereits im Abschnitt zum ACS ausgeführt, handelt es sich beim AMI um eine sehr häufige Diagnose, die bei relevanter Mortalität eine der häufigsten Todesursachen darstellt und ist mit einer enormen finanziellen Belastung für das Gesundheitssystem verbunden [8-11]. Durch seine zum Teil unspezifische klinische Darstellung durch Beschwerden, die allerdings zum größten Anteil eine andere Ursache haben, stellt der AMI eine differentialdiagnostische Herausforderung dar [1, 3, 30, 31]. Bis zu Bestätigung oder Ausschluss der Diagnose vergeht kostbare Zeit, die bei Patienten mit Behandlungsbedarf nicht vergeudet werden sollte, da das Überleben maßgeblich durch den Zeitpunkt der Intervention bestimmt wird [2]. Für Patienten, bei denen schließlich ein AMI ausgeschlossen werden kann, bedeutet dies jedoch trotzdem eine beträchtliche Wartezeit [32]. Bis zur Diagnosestellung müssen sie in der Notaufnahme verweilen und nehmen die begrenzten Kapazitäten in Anspruch [32]. Sie sind Ängsten und Unsicherheit ausgesetzt [32]. Daher wird angestrebt, die Diagnose so früh wie möglich zu stellen, Patienten mit AMI von denen mit anderen Erkrankungen zu trennen und eine notwendige Intervention oder mögliche Entlassung nicht länger hinauszuzögern [33]. Da für die Diagnosestellung eines AMI definitionsgemäß ein Anstieg und / oder Abfall eines kardialen Biomarkers vorliegen muss, ist dies auch das zu untersuchende Kriterium für den frühen Ausschluss [4]. In den vergangenen Jahren hat sich das

labordiagnostische Verfahren zum Rule-Out eines AMI mittels Biomarkern entsprechend des aktuellen Forschungsstandes mehrfach verändert. Der folgende Abschnitt soll einen Überblick über bisherige und alternativ diskutierte Algorithmen geben. Tabelle 1 zeigt die zeitliche Entwicklung der in Grundzügen dargestellten Messverfahren aus den Guidelines.

1.2.2. Guidelines 2007

In den European Society of Cardiology (ESC) Guidelines aus dem Jahr 2007 wurde bei der Arbeitsdiagnose NSTEMI-ACS neben einem Multimarker Approach, eine serielle Testung von cTnT oder cTnI empfohlen [6]. Nach Messung bei Ankunft sollte eine weitere Testung nach sechs bis zwölf Stunden und bei jedem erneuten Auftreten von Brustschmerz durchgeführt werden [6]. Der diagnostische Cut-Off-Wert für AMI sollte auf der 99. Perzentile gesunder Kontrollen (Upper Limit Of Normal = ULN) basieren und der Variationskoeffizient (Coefficient Of Variation = CV) an diesem Cut-Off unter 10 % liegen [14, 34]. Weiterhin empfohlen die Guidelines zur möglichst schnellen Diagnosestellung die Verwendung von Point-of-Care-Tests (POCT) direkt am Patienten oder in unmittelbarer Nähe, wenn Befunde aus dem Zentrallabor nicht innerhalb von 60 Minuten verfügbar waren [6, 35, 36]. Patienten ohne wiederkehrenden Brustschmerz oder Zeichen von Herzinsuffizienz, fehlenden Auffälligkeiten im EKG und negativer Tn-Testung konnten dadurch in die Gruppe mit niedrigem Risiko eingestuft und elektiv behandelt oder nach unauffälliger Stresstestung entlassen werden [6]. Patienten mit erhöhten Tn-Werten wurden entweder nach früher oder dringlicher invasiver Strategie behandelt [6]. Die Beurteilung von Biomarkern sollte jedoch niemals alleiniges Kriterium zur Diagnosestellung sein, sondern immer im Zusammenhang mit anderen klinischen Befunden interpretiert werden [6].

1.2.3. Guidelines 2011

Die ESC Guidelines aus dem Jahr 2011 empfahlen weiterhin die serielle Messung von cTnT und cTnI, von nun an jedoch bei Ankunft und nach sechs bis neun Stunden [14, 34, 36]. Erstmals wurde auch die Verwendung von hochsensitiven Testverfahren erwähnt, die mit einer 10- bis 100-fach niedrigeren Nachweisgrenze bereits früher auch geringere Werte detektieren [14, 37]. Sie sollten einen Ausschluss durch Testung bei

Ankunft und nach drei Stunden, falls sich Patienten sehr früh nach dem Ereignis vorgestellt hatten, in Kombination mit weiteren diagnostischen Befunden ermöglichen [14]. Abermals konnten beschwerdefreie Patienten mit zwei negativen Tn-Messungen und < 140 GRACE-Punkten nach Ausschluss aller Differentialdiagnosen und Stresstesting entlassen werden, während Patienten mit einem Tn-Wert über dem ULN eine weitere Abklärung erhielten [14]. Der vollständige Algorithmus ist in Abbildung 4 dargestellt. Unter den neuen Biomarkern wurde in den Guidelines von 2011 auch bereits der Stressmarker Copeptin aufgeführt, dessen zusätzlicher Nutzen jedoch noch nicht ausreichend erforscht war [14, 38].

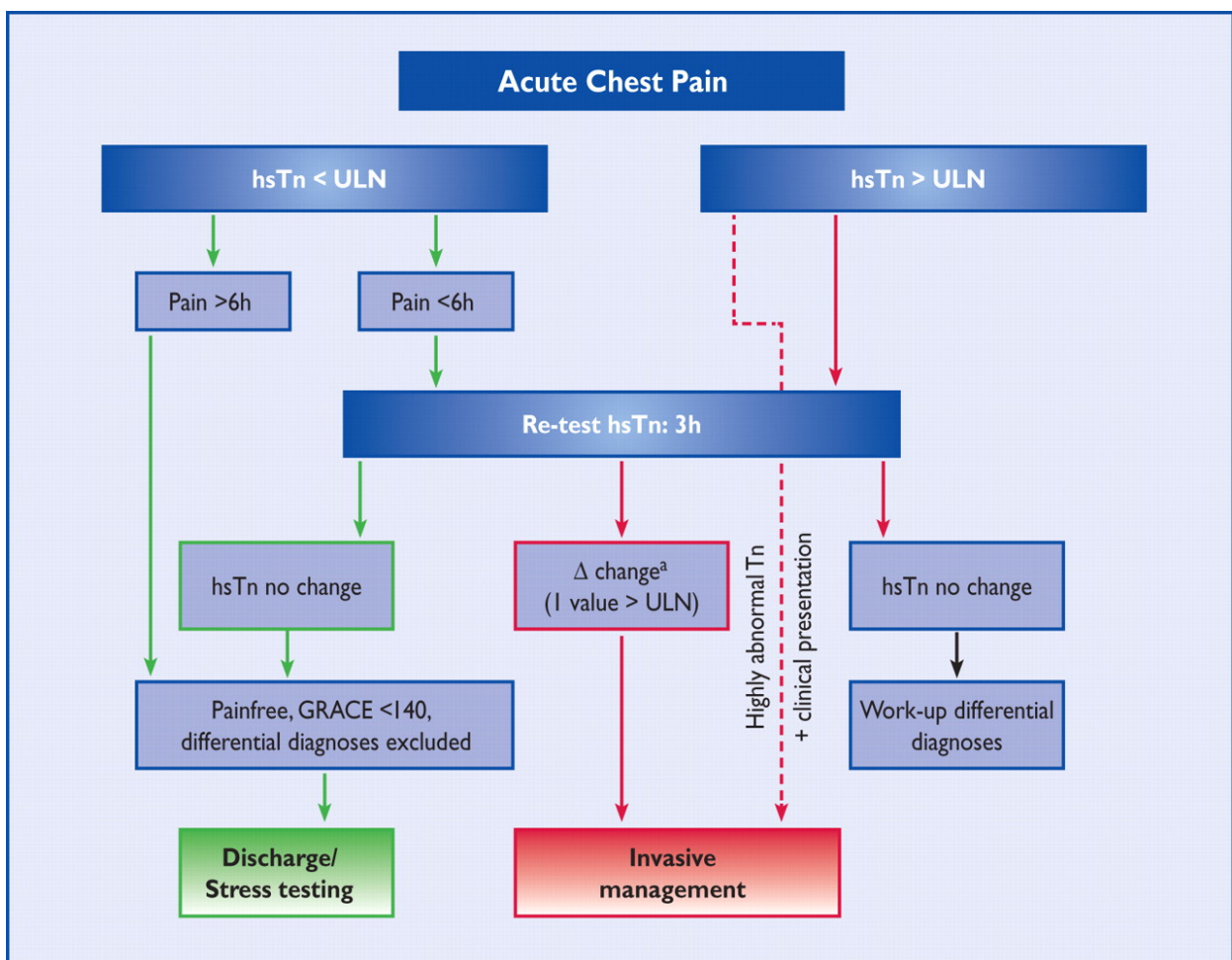


Abbildung 4 Früher Ausschluss von ACS mit hsTn [14]

1.2.4. Guidelines 2015

Die aktuellen Guidelines aus dem Jahr 2015 raten zur bevorzugten Verwendung von hochsensitiven Testverfahren von Tn aufgrund der höheren Genauigkeit zum Zeitpunkt der Vorstellung und damit schnelleren Diagnosestellung, besonders bei Patienten, die sich früh nach Ereignis vorstellen [3, 4, 27, 31]. Weil POCT-Tests ungenauer sind, sich diese aber im Laufe der Zeit verbessern werden, gibt es keine Empfehlung bezüglich der Entscheidung zwischen Zentrallabor und Messung am Patientenbett [3, 4, 27]. Der Algorithmus aus Abbildung 4 wird nun als Standardverfahren zum frühen Ausschluss eines AMI empfohlen [3]. Alternativ kann ein Algorithmus mit hsTn-Messung bei Vorstellung und nach nur einer Stunde angewandt werden [3]. Wie in Abbildung 5 dargestellt, können Patienten anhand testspezifischer Cut-Offs in die Gruppen „Rule-Out“, „Observe“ und „Rule-In“ eingeteilt werden [3]. Im Falle besonders niedriger Tn-Werte kann eventuell schon bei der ersten Messung ein Ausschluss stattfinden, ohne dass dies in prospektiven Studien untersucht worden wäre [3]. Bei leicht erhöhten Werten, die aber unter dem Cut-Off liegen, ist für die Einordnung in die Gruppe „Rule-Out“, die nach abschließender klinischer und elektrokardiographischer Einschätzung für eine frühe Entlassung oder ambulante Versorgung in Frage kommt, eine zweite Messung nach einer Stunde notwendig [3]. Patienten mit Werten über einem bestimmten Cut-Off bei der ersten oder der zweiten Testung fallen in die Gruppe „Rule-In“ und haben eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für AMI [3, 39]. Diese und Patienten, die nicht innerhalb einer Stunde zu einer der beiden Gruppen zugeordnet werden können und somit in den Bereich „Observe“ fallen, erhalten weitere Diagnostik und gegebenenfalls Therapie [3, 39]. Als anderes Konzept kann der Stressmarker Copeptin beim frühen Ausschluss eines AMI zusätzlich erhoben werden, wenn Testverfahren für hsTn nicht verfügbar sind [3]. Durch einen Algorithmus mit dualer Markerstrategie kann bei ausgewählten Patienten mit niedrigen Tn- und Copeptin-Werten bei Vorstellung aufgrund des hohen Negativen Prädiktiven Wertes (Negative Predictive Value = NPV) für AMI auf eine serielle Testung verzichtet werden [3, 30, 33, 38]. Wiederum wird darauf hingewiesen, dass alle Algorithmen nur im Zusammenhang mit weiteren diagnostischen Befunden zu betrachten sind [3]. Außerdem sollten Patienten, die sich sehr früh nach Ereignis vorstellen, eine zweite Messung nach drei Stunden erhalten und bei andauerndem Verdacht oder wiederkehrendem Brustschmerz seriell getestet werden [3, 40].

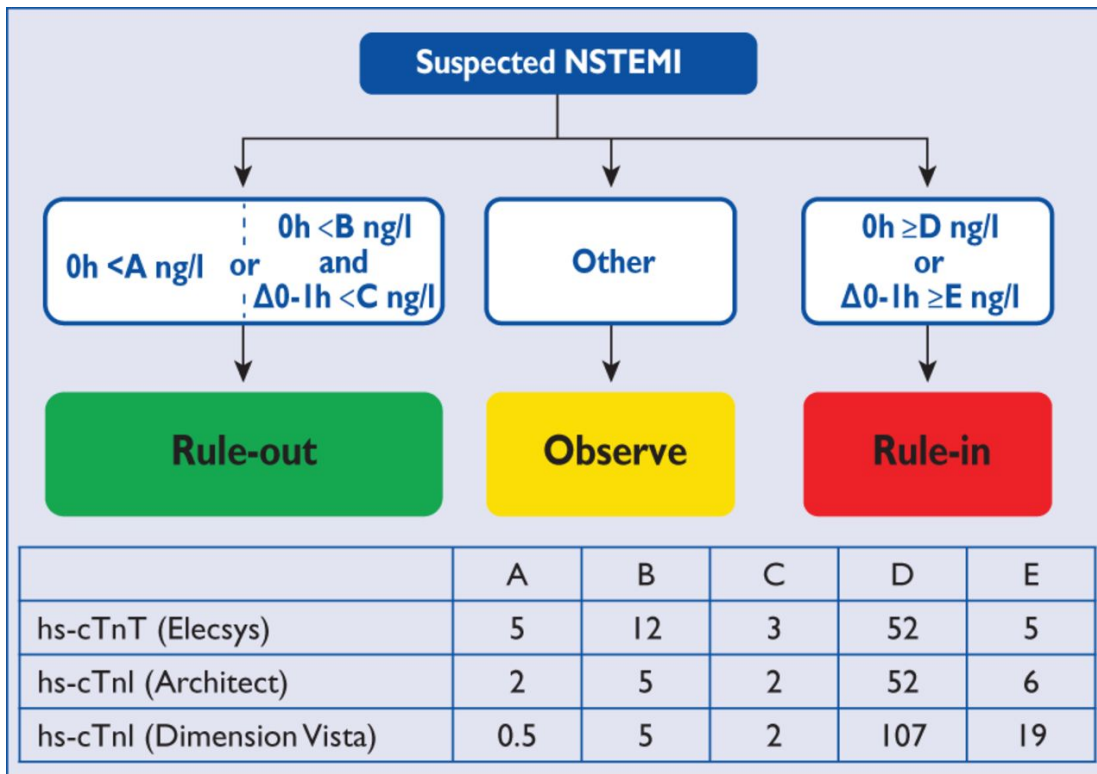


Abbildung 5 0/1 Stunden Rule-In und Rule-Out Algorithmus mit hsTn bei Patienten mit NSTEMI [3]

	2007	2011		2015		
0 h	cTn	cTn	hsTn	hsTn	hsTn	Copeptin, cTn
1 h				hsTn		
2 h					hsTn	
3 h			hsTn			
6-9 h			cTn			
6-12 h	cTn					

Tabelle 1 Messverfahren aus den Guidelines von 2007 bis 2015 in Grundzügen (alle Biomarker-Messungen müssen im Zusammenhang mit einer gründlichen klinischen Risikoeinschätzung mittels geeigneter Scores und EKG interpretiert werden) [3, 6, 14]

1.2.5. Alternative Algorithmen und Biomarker

Basierend auf Erkenntnissen von Reichlin et al. zur Überlegenheit von hsTn-Testungen gegenüber früherer Tests, untersuchten Body et al. ein Verfahren zum Ausschluss von AMI mittels nicht nachweisbarem hsTn und konnten mit der unteren Nachweisgrenze (Limit Of Detection = LOD) als Cut-Off für AMI einen hohen NPV und eine Sensitivität von 100 % erzielen [37, 41, 42]. Während Vafaie et al. diese Erkenntnis bestätigten und eine kombinierte Anwendung sowohl des LOD, als auch der 99. Perzentile als Cut-Off empfahlen, kamen Carlton et al. auf das Ergebnis, dass in Kombination mit einem nicht-ischämischen EKG und Beurteilung des modifizierten Goldman-Score die 99. Perzentile als Cut-Off zum Ausschluss eines AMI dem LOD überlegen ist [42, 43]. Neuere Studien beschäftigen sich mit weiteren potentiellen Biomarkern für den frühen Ausschluss eines AMI wie z.B. miRNA-499, miRNA-210 und herzspezifisches Fettsäure-bindendes Protein (H-FABP) [44, 45]. Ein anderer vielversprechender Marker ist Copeptin. Der nächste Abschnitt soll Copeptin als weiteren Biomarker und wichtigen Bestandteil dieser Arbeit näher erläutern.

1.3. Copeptin

1.3.1. Aufbau und Bedeutung

Copeptin ist ein aus 39 Aminosäuren bestehendes glykolysiertes Peptid, das als C-terminaler Bestandteil neben einem Signalpeptid, Arginin-Vasopressin (AVP) und Neurophysin II das Präprohormon von AVP bildet, welches vor allem im Nucleus supraopticus und der magnozellularen Einheit des Nucleus paraventricularis (PVN) des Hypothalamus gebildet wird [46-49]. Nach Aufspaltung des Präprohormons wird AVP zum Hypophysenhinterlappen transportiert, wo es bei Bedarf ausgeschüttet wird [46, 49]. Stimuli dafür sind unter anderem Hyperosmolarität und Hypovolämie [49]. Die Freisetzung von AVP bewirkt die Rückresorption von Wasser und eine Vasokonstriktion [49]. AVP wird aber auch in der parvozellulären Einheit des PVN exprimiert, wo sich das integrative Stresszentrum des Hypothalamus befindet [48]. Im Rahmen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse wird bei einer Stressreaktion durch im Hypothalamus freigesetztes Corticotropin-Releasing Hormon (CRH) eine Ausschüttung von Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) bewirkt, welches wiederum die

Freisetzung von Cortisol in der Nebennierenrinde stimuliert [49]. Cortisol schließlich induziert die Antwort des Körpers auf den Stressstimulus [49]. Neurone des CRH koexprimieren AVP und sind gemeinsam mit dessen Neuronen an der Umwandlung von Stresssignalen in eine hormonelle Antwort, bei der nicht nur CRH, sondern auch AVP in den Portalkreislauf der Hypophyse ausgeschüttet wird, beteiligt [48]. Dort stimuliert auch das AVP die Ausschüttung von ACTH [49]. AVP ist somit an mehreren wichtigen physiologischen Regelkreisen beteiligt und kann als Marker für vorliegende Pathologien dienen [49]. Die Messung von AVP ist jedoch wegen Thrombozytenbindung, Instabilität im Plasma und hohem Zeitaufwand schwierig [46, 50]. Da AVP aber in äquimolaren Mengen zu Copeptin gemeinsam mit diesem als Präprohormon synthetisiert wird, sollte die Konzentration von Copeptin als Surrogatmarker die Freisetzung von AVP widerspiegeln [46, 50]. Die Stabilität von Copeptin und eine sehr gute Korrelation sowohl mit AVP, als auch dem Stressmarker Cortisol konnte in verschiedenen Studien bei Gesunden und Patienten mit septischem Schock gezeigt werden. Copeptin stellt damit neben den klassischen Indikationen Diabetes Insipidus und dem Syndrom der Inadäquaten ADH-Sekretion einen relevanten diagnostischen und prognostischen Biomarker für Krankheiten mit Elektrolytstörungen, Stressantwort oder kardiovaskulärer Instabilität (z.B. Schock), die das AVP-System beeinflussen, dar [46, 50, 51].

1.3.2. Bisherige Studien über die Copeptin-Messung zum Ausschluss eines Akuten Myokardinfarktes

Khan et al. konnten in ihrer Arbeit erstmals zeigen, dass eine Aktivierung des AVP-Systems die Konzentration von Copeptin bei Patienten nach AMI signifikant erhöht und damit auch eine prognostische Aussage über einen ungünstigen weiteren Verlauf getroffen werden kann [52]. Reichlin et al. konnten in ihrer Studie auch den diagnostischen Nutzen von Copeptin in Kombination mit der Messung von TnT darlegen [38]. Es wurde deutlich, dass die Konzentrationen von Copeptin und TnT zu verschiedenen Messzeitpunkten entgegengesetzte Verläufe aufweisen [38]. Copeptin-Werte waren bei frühvorstelligen Patienten zum ersten Messzeitpunkt am höchsten und zeigten ein im Verlauf fallendes Muster, während Tn, besonders bei zeitiger Vorstellung zu Beginn niedrig war und erst im weiteren Zeitverlauf anstieg (Abbildung 6) [38]. Dieses Freisetzungsmuster konnte auch von Liebetrau und Keller et al. bestätigt

werden (Abbildung 7) [33, 53]. Es zeigt, dass Copeptin als Marker der endogenen Stressreaktion die diagnostische Lücke des myokardspezifischen Markers Tn schließen kann [38]. Reichlin et al. stellten fest, dass bei Patienten mit Copeptin-Werten < 14 pmol/l und Tn-Werten ≤ 10 ng/l bei Vorstellung ein AMI mit einer Sensitivität von 98,8 %, einem negativen prädiktiver Wert von 99,8 %, einer Spezifität von 77,1 % und einem positiven prädiktivem Wert von 46,2 % hätte ausgeschlossen werden können [38]. Die duale Markerstrategie zeigte sich somit der Testung eines einzelnen initialen Tn-Wertes überlegen [38].

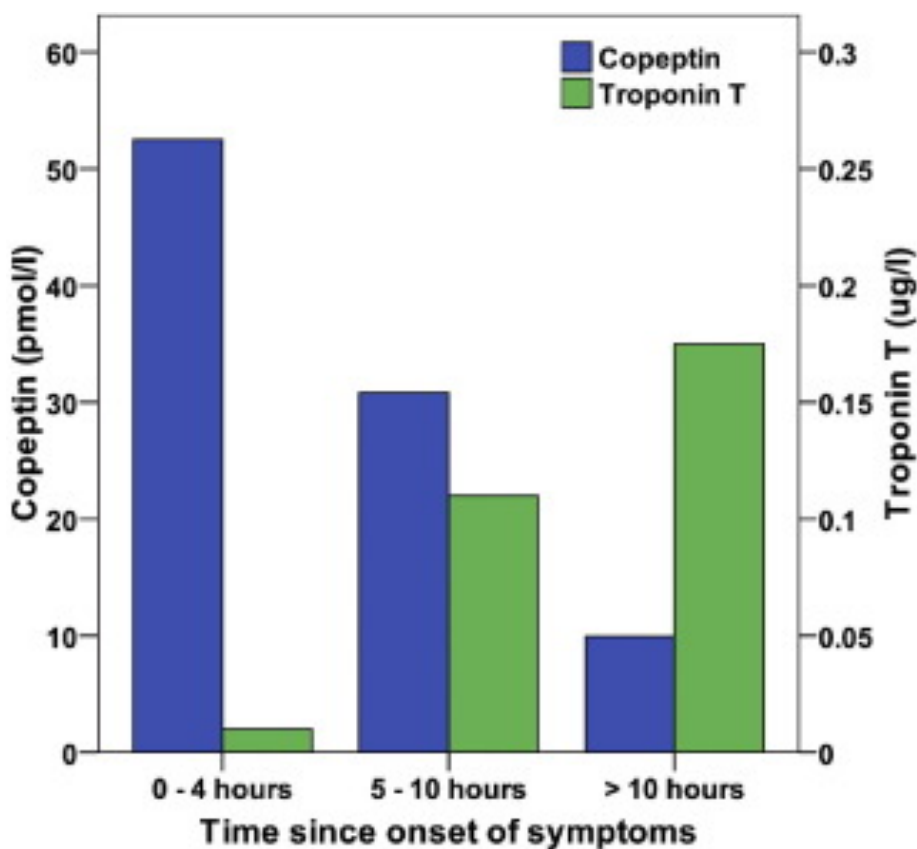


Abbildung 6 Freisetzungsmuster von Copeptin und TnT [38]

Auch Keller et al. belegten die Überlegenheit einer dualen Markerstrategie mit TnT und Copeptin im Vergleich zu einer einmaligen TnT-Messung insgesamt (Sensitivität von 91 % versus 62 %), besonders aber bei frühvorstelligen Patienten (Sensitivität von 85 % versus 43 %) und verglichen weiterhin diese beiden Marker mit anderen und auch verschiedene duale Markerstrategien untereinander (Abbildung 7) [33]. Die Ergebnisse zeigten, dass die Kombination mit allen zusätzlichen Markern, einer alleinigen TnT-

Messung immer überlegen ist und unter diesen die Kombination mit Copeptin sowohl bei frühvorstelligen Patienten, als auch insgesamt, die höchste Sensitivität erreicht [33].

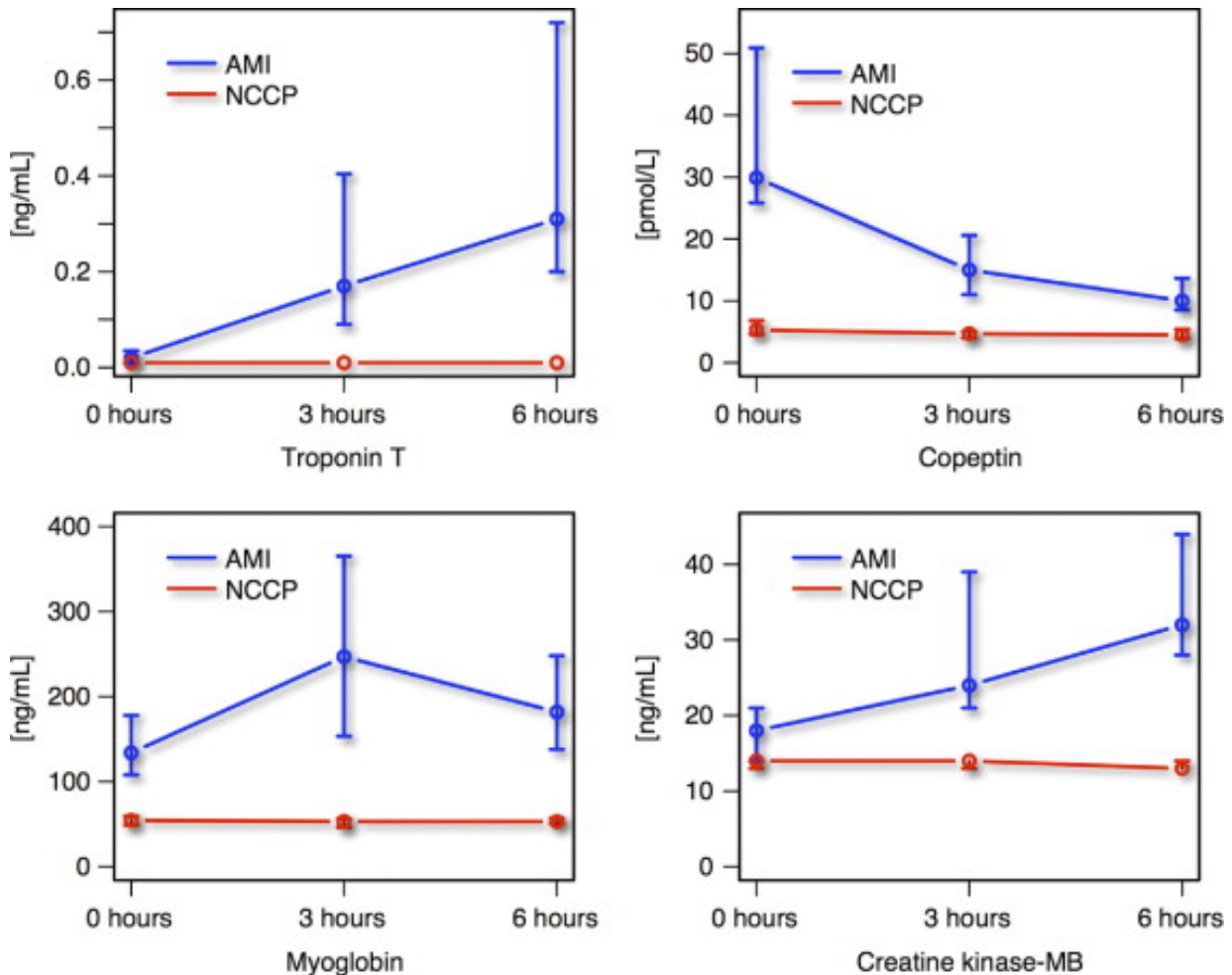


Abbildung 7 Zeitverlauf der Konzentrationen verschiedener Biomarker bei Patienten mit AMI und nicht-kardialen Brustschmerz (NCCP = noncoronary chest pain) [33]

Abschließend wurde festgestellt, dass die Verwendung von hsTnI in dieser Kombination bei Patienten mit Vorstellung innerhalb von drei Stunden nach Symptombeginn die Sensitivität noch auf 87 % erhöht [33]. Die zusammenfassenden Arbeiten von Searle, Lippi und Giannopolos et al. bestätigten anhand von Ergebnissen bisheriger Studien, dass Copeptin besonders früh nach Symptombeginn nachweisbar ist, bei ACS einen hohen diagnostischen und prognostischen Wert hat und dass die kombinierte Messung von Copeptin und Tn oder hsTn mit einer sehr hohen Sensitivität einer einzelnen Messung überlegen ist, aber wiesen zum Teil auch auf widersprüchliche Ergebnisse hin [54-56]. Mit der Biomarkers in Cardiology (BIC)-8-Studie untersuchten Möckel et al.

erstmalig im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Interventionsstudie, ob ein Prozess, welcher eine kombinierte Messung von konventionellem oder hochsensitivem Tn und Copeptin zum Zeitpunkt der Vorstellung bei Patienten mit Verdacht auf ACS mit niedrigem und mittlerem Risiko und die frühzeitige Entlassung von Patienten mit negativen Biomarkern beinhaltet, dem bisherigen Standardverfahren mit serieller Tn-Testung nicht unterlegen ist [30]. Dieser Prozess ist in Abbildung 9 im Methodenteil dargestellt. Um die Sicherheit und Effizienz der dualen Markerstrategie zu testen, wurden die Patienten in eine Standardgruppe, die nach dem üblichen Verfahren und eine Copeptin-Gruppe, die mittels neuer Strategie behandelt wurden, randomisiert [30]. Das 30-Tages-Follow-Up ergab keinen Unterschied in der absoluten Anzahl an schweren kardialen Komplikationen [30]. Unter den Patienten aus der Copeptin-Gruppe, die entlassen wurden gab es keinen AMI oder Todesfälle [30]. Insgesamt 67,6 % der Patienten aus der Copeptin-Gruppe konnten sicher direkt entlassen werden, während es in der Standardgruppe nur 12,0 % waren [30]. Die Aufenthaltsdauer war in der Copeptin-Gruppe deutlich geringer [30]. Möckel et al. zeigten somit sowohl Sicherheit als auch Effizienz der dualen Markerstrategie und dass diese hinsichtlich dem Auftreten von schwerwiegenden kardialen Ereignissen dem bisherigen Verfahren nicht unterlegen ist [30]. Raskovalova und Lipinski et al. betrachteten in ihren systematischen Reviews verschiedene Studien, die eine kombinierte Testung von konventionellem oder hochsensitivem Tn und Copeptin zum Rule-Out eines AMI im Vergleich zur alleinigen Messung von Tn untersucht haben [57, 58]. Beide Reviews zeigen, dass eine Markerkombination die Sensitivität deutlich erhöht, aber die Spezifität senkt [57, 58]. Während sich die Autoren über den zusätzlichen Nutzen von Copeptin zu konventionellem Tn einig sind, gibt es verschiedene Meinungen zur Kombination mit hsTn, welche zwar die Sensitivität erhöht, aber laut Lipinski und Vargas et al. für ein Rule-Out in der klinischen Routine bisher noch nicht genügend validiert ist [57-59]. Auch Marston und Möckel et al. bestätigten den zusätzlichen Nutzen von Copeptin beim Rule-Out eines AMI und betonten dabei verschiedene Aspekte [32, 60]. Nachdem bereits Lipinski et al. einen Copeptin-Cut-Off von < 14 pmol/l empfahlen, zeigten Möckel et al., dass mit einem Cut-Off von 10 pmol/l ein noch genauerer diagnostischer Wert erreicht werden kann [32, 58]. Laut dieser Arbeit erzielt die duale Markerstrategie die besten Ergebnisse bei Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko. Weiterhin wurde gezeigt, dass Copeptin bei Patienten, die sich erst spät nach Symptombeginn vorstellen zwar keinen zusätzlichen Nutzen hat, diese jedoch durch die duale Markerstrategie

keinen Nachteil haben, da dann bereits erhöhte Tn-Werte nachweisbar sind [32]. Um die geeignete Patientengruppe noch genauer zu definieren, empfehlen Vargas et al. die Anwendung der dualen Markerstrategie zum Ausschluss der Diagnose NSTEMI und wie in den Guidelines beschrieben wenn kein hsTn verfügbar ist [59]. Weitere, nicht in Reviews aufgeführte Arbeiten, zeigten die Überlegenheit oder Ebenbürtigkeit einer kombinierten Messung von Copeptin und verschiedenen konventionellen und hochsensitiven Troponinen gegenüber der alleinigen oder seriellen Tn-Messung oder der Kombination mit anderen Biomarkern [61-65]. Auch der hohe prognostische Wert von Copeptin, welches als Prädiktor eines ungünstigen Verlaufes bei Patienten mit Brustschmerz mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität assoziiert ist, wurde durch mehrere andere Studien bestätigt [66, 67]. Weitere Ansätze zum frühen Rule-Out eines AMI umfassen z.B. eine Dreifachkombination oder verschiedene Strategien mit seriellen Copeptin-Messungen [68-70].

1.4. Fragestellung

Angesichts der aktuellen Studienlage ist die einmalige kombinierte Messung von Copeptin und Tn bei Präsentation eine vielversprechende Strategie zum schnellen Ausschluss eines AMI bei frühvorstelligen Patienten mit Verdacht auf ACS und niedrigem bis mittlerem Risiko. Seit Validierung durch die randomisierte kontrollierte Interventionsstudie BIC-8 wird der neue Rule-Out-Algorithmus in den Guidelines von 2015 bei mangelnder Verfügbarkeit als Alternative zu hsTn empfohlen und auch bereits in der klinischen Praxis angewandt. Bevor jedoch eine weitere Verbreitung und Anwendung der Strategie im klinischen Alltag in ausgedehntem Umfang propagiert wird, besteht die Notwendigkeit, diese in einer größeren Studie oder einem Register unter klinischen Routinebedingungen zu validieren. Mit diesem Hintergrund untersucht die vorliegende Arbeit die Sicherheit und Effizienz des neuen Algorithmus zum frühen Rule-Out von AMI mittels einmaliger kombinierter Messung von Copeptin und Tn zum Zeitpunkt der Vorstellung bei Patienten mit Verdacht auf ACS und niedrigem bis mittlerem Risiko unter klinischen Routinebedingungen. Die Daten dieser Arbeit sind auch Teil des prospektiven Registers Copeptin Registry (ProCORE) der BIC-19-Studie (DRKS-ID DRKS00000276).

2. Methodik

2.1. Copeptin Registry (ProCORE) Biomarkers in Cardiology (BIC)-19

2.1.1. Studiendesign

Diese Arbeit ist die Substudie eines Zentrums der Copeptin Registry (ProCORE) BIC-19-Studie. Dabei handelt es sich um eine multizentrische prospektive Beobachtungsstudie im Rahmen eines Registers zum frühen Rule-Out eines AMI mittels Copeptin und Tn bei Patienten mit Verdacht auf ACS und niedrigem bis mittlerem Risikoprofil. Die Studie begann im September 2015 und wurde an 18 verschiedenen Zentren in ganz Europa durchgeführt (Abbildung 8). Dabei handelte es sich um Notaufnahmen oder CPUs, die die neue Markerstrategie mit kombinierter Testung von Copeptin und Tn zum frühen Rule-Out eines AMI bereits standardmäßig in der klinischen Praxis anwenden. Die Rekrutierung von Patienten und Erhebung der Follow-Up-Daten wurde innerhalb einer Studienlaufzeit von 20 Monaten bis Ende April 2017 abgeschlossen und die gewünschte Patientenzahl von mindestens 1000 Patienten wurde erreicht. Primäres Ziel des Registers war die Validierung der Sicherheit und Effizienz der Strategie zum frühen Rule-Out eines AMI mittels kombinierter Testung von Copeptin und Tn zum Zeitpunkt der Vorstellung bei Patienten mit Verdacht auf ACS und niedrigem bis mittlerem Risikoprofil. Dazu sollte mittels eines 30-Tages-Follow-Up die Gesamtmortalität der Patienten erfasst werden. Sekundäres Ziel war die Beobachtung der Routineanwendung des Rule-Out-Algorithmus und die Erfassung der Daten von Patienten, welche zum Zeitpunkt der Vorstellung sowohl eine Copeptin- als auch Tn-Testung erhalten hatten, unabhängig vom Ergebnis. Dabei wurden unter anderem Variablen zu den Aspekten Patientencharakteristika, Risikoprofil, Diagnosen, klinischer Verlauf und Ausgang untersucht. Diese wurden mittels Krankenhausinformationssystem (Hospital Information System = HIS) und Patientenakten erhoben und in einen dafür entwickelten elektronischen Erfassungsbogen (Electronic Case Report Form = eCRF) eingetragen. Die Follow-Up-Daten wurden durch Suche nach weiteren Krankenhausaufenthalten, Abruf im Melderegister oder Telefonanruf erhoben.

Initiierte Zentren:

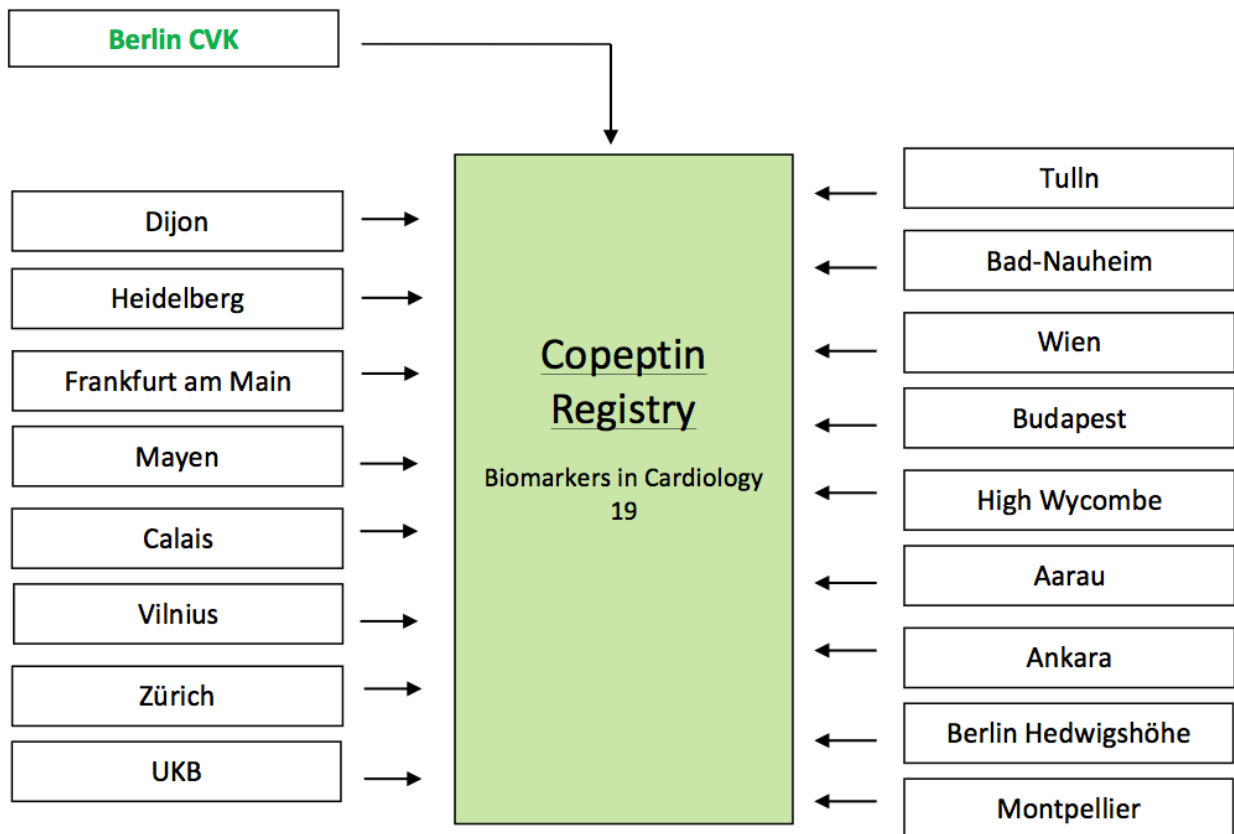


Abbildung 8 Prüfbereitschaften der ProCORE BIC-19-Studie (UKB = Unfallkrankenhaus Berlin)

2.1.2. Studienpopulation

Die BIC-19-Studie untersuchte Männer und Frauen ab 18 Jahren, die sich mit Verdacht auf ACS und niedrigem bis mittlerem Risikoprofil in einer Notaufnahme oder CPU vorstellten und daraufhin, als Bestandteil der bereits in der klinischen Routine angewandten dualen Markerstrategie, eine kombinierte Messung von Tn und Copeptin erhielten (unabhängig vom Ergebnis). Es gab keine weiteren Ausschlusskriterien.

2.1.3. Duale Markerstrategie zum Rule-Out eines Akuten Myokardinfarktes mittels Copeptin und Troponin bei Patienten mit Verdacht auf Akutes Koronarsyndrom und niedrigem bis mittlerem Risikoprofil

Die duale Markerstrategie zum frühen Ausschluss eines AMI mittels Copeptin und Tn wurde durch die BIC-8-Studie im Rahmen einer randomisierten kontrollierten

Interventionsstudie getestet und wird von den Guidelines als Alternative bei fehlender Verfügbarkeit von hsTn empfohlen [3, 30]. Darüber hinaus wird dieses Verfahren bereits in zahlreichen Einrichtungen in der klinischen Routine angewandt. Es dient zum frühen Ausschluss eines AMI bei Patienten mit Verdacht auf ACS und einem niedrigem Risikoprofil von < 140 GRACE-Punkten [30]. Dabei erhalten Patienten neben der üblichen klinischen Untersuchung direkt zum Zeitpunkt der Aufnahme eine kombinierte Messung von Copeptin und Tn [30]. Sind beide Biomarker negativ, wobei der Cut-Off von Copeptin mit einem Wert von < 10 pmol/l festgelegt ist, kann ein AMI nach abschließender klinischer Beurteilung eines Arztes, die den unauffälligen Befund bekräftigt, sicher ausgeschlossen und der Patient entlassen werden, ohne dass ein weiterer nachteiliger Effekt auf den Krankheitsverlauf zu erwarten ist [30, 33]. Verbleiben jedoch nach der klinischen Abschätzung des behandelnden Arztes Zweifel bezüglich des sicheren Ausschlusses eines AMI, kann der Patient nicht entlassen werden, sondern wird gemäß dem durch die Guidelines empfohlenen Verfahren mittels wiederholter Messung von Tn diagnostiziert [30]. Dieses Vorgehen gilt auch für Patienten, die entweder einen Copeptin- oder einen Tn-Wert über dem festgelegten Cut-Off aufweisen (Abbildung 9) [30].

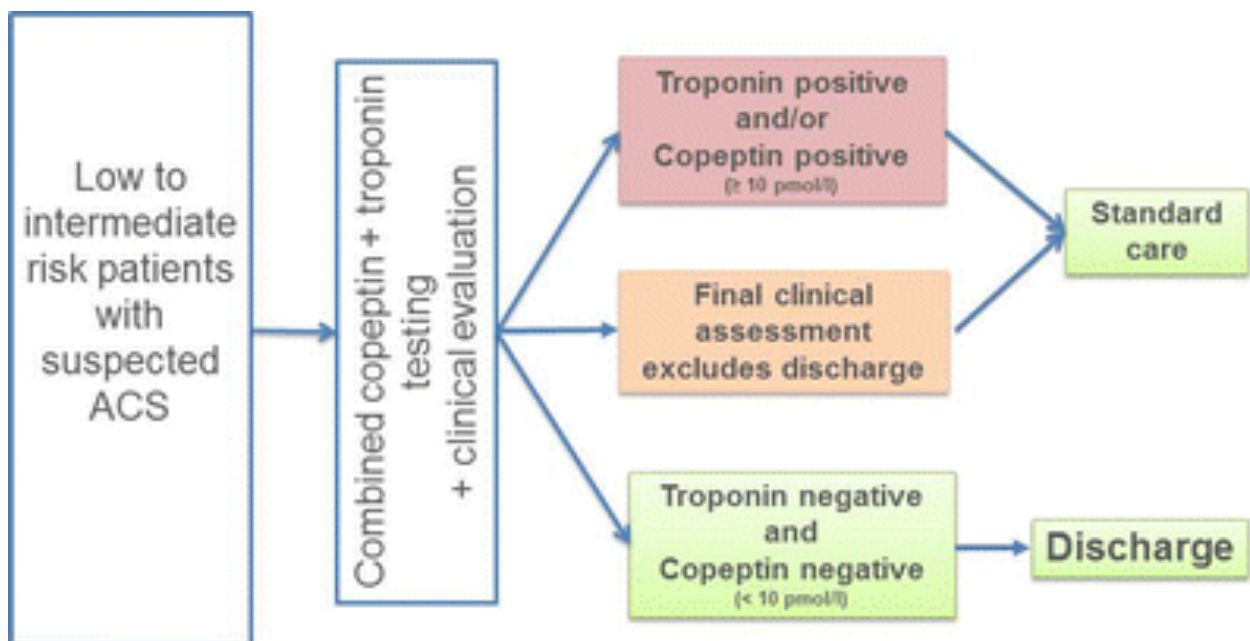


Abbildung 9 Algorithmus zum frühen Rule-Out eines AMI mittels kombinierter Testung von Tn und Copeptin bei Patienten mit Verdacht auf ACS und niedrigem bis mittlerem Risikoprofil [32]

2.2. Biomarkers in Cardiology (BIC)-19-Substudie am Prüfzentrum Campus Virchow-Klinikum Berlin

2.2.1. Charakteristika

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf 300 Patienten, die vom Prüfzentrum Campus Virchow-Klinikum (CVK) der Charité in Berlin rekrutiert wurden und deren Daten im Zeitraum vom September 2015 bis Oktober 2016 bereits vollständig erhoben wurden. Diese Patienten stellten sich im Zeitraum vom 01.01.2015 bis zum 18.03.2015 über die internistische oder chirurgische Notaufnahme am CVK mit Symptomen und Beschwerden vor, aufgrund derer ein ACS als Verdachtsdiagnose in Betracht gezogen und ausgeschlossen werden musste und erhielten daraufhin als Bestandteil des dortigen Routineverfahrens eine kombinierte Messung von Copeptin und Tn zum Ausschluss eines AMI. Neben den bereits erwähnten Variablen wurden an diesem Prüfzentrum noch ein Follow-Up zur Erfassung der 1-Jahres-Mortalität durchgeführt und Informationen zu weiteren Krankenhausaufenthalten an der Charité erfasst. Über die 300 Patienten hinaus wurden aus dem Datenpool, dem diese entnommen wurden, 16 weitere Patienten näher betrachtet, die eine Copeptin-Messung nicht aufgrund des Verdachts auf ACS erhalten hatten.

2.2.2. Ethik

Die Arbeit wurde entsprechend der ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen nach der Declaration of Helsinki in ihrer letzten Revision von Oktober 2013 durchgeführt. Gesetzliche Richtlinien und Bestimmungen zum Datenschutz wurden eingehalten und die Satzung der Charité zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis wurde beachtet. Eine Einwilligung der Patienten war bei nachträglicher Abfrage der Routedaten und vollständiger Anonymisierung nicht erforderlich. Der Ethikantrag wurde am 12.01.2015 gestellt und auf der Sitzung am 22.01.2015 durch den Ethikausschuss der Ethikkommission beraten. Nach Erfüllung der Auflagen erhielt die Version vom 03.06.2015 am 05.06.2015 das endgültig zustimmende Votum. Ein separates Datenschutzvotum für diese Studie liegt ebenfalls vor. Die Studie ist im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) unter der DRKS-ID DRKS00000276 registriert.

2.2.3. Patientenrekrutierung

Für die Rekrutierung von 300 Patienten, die den Einschlusskriterien entsprachen, wurden alle Patienten mit Routine-Copeptin-Messung identifiziert. Die Beschränkung auf 300 Patienten wurde durch das Register vorgegeben, um den Einfluss einzelner Zentren in Grenzen zu halten. Die medizinischen Daten der Patienten wurden durch Arzteinschätzung hinsichtlich des initial vorliegenden ACS-Verdacht beurteilt und ausgeschlossen, wenn dieser nicht bestand. Die 16 Patienten, die dies betraf, wurden anschließend getrennt untersucht. 24 Patienten mussten aufgrund eines fehlenden Tn-Wertes oder 30-Tages-Follow-Ups aus dem Datensatz entfernt werden. Nach Ausschluss der überschüssigen Patienten kam man schließlich auf eine Gesamtanzahl von 300 Patienten mit vollständigen Daten, die sich im Zeitraum vom 01.01.2015 bis zum 18.03.2015 am CVK vorgestellt hatten (Abbildung 10).

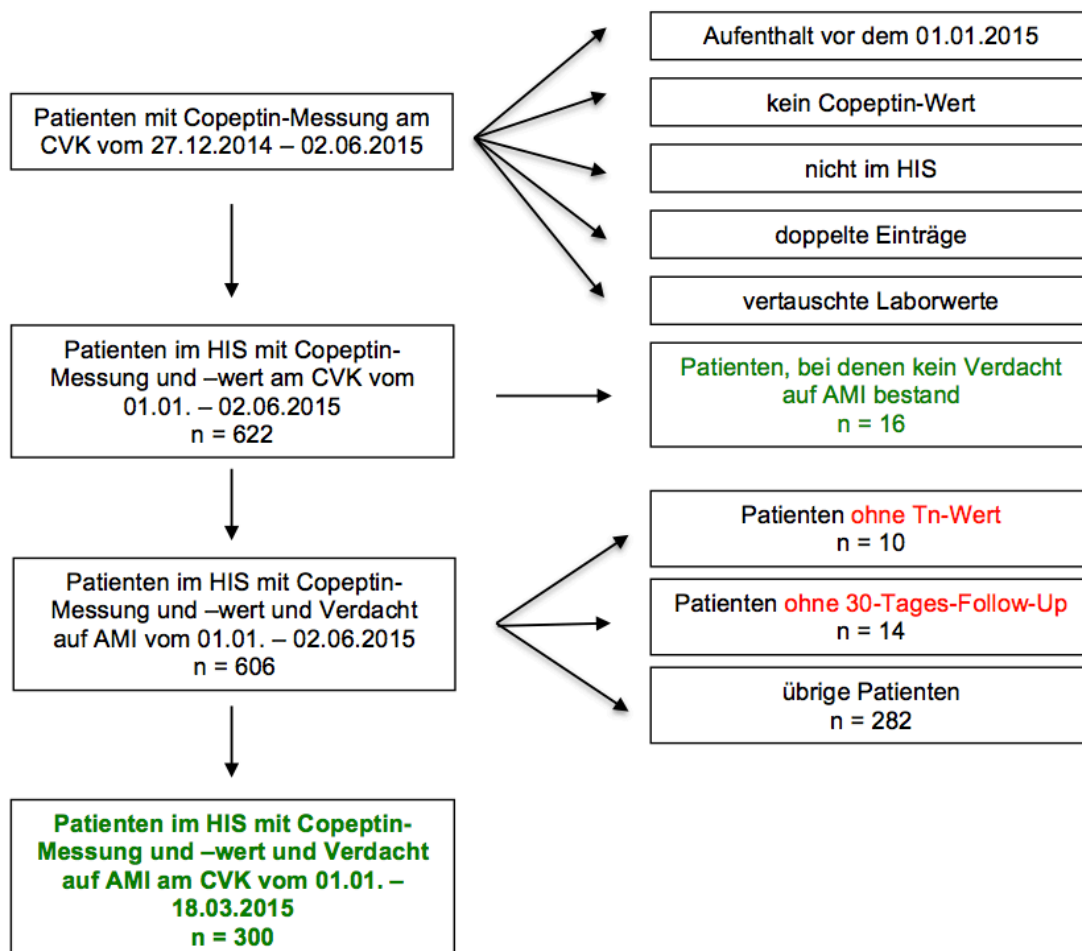


Abbildung 10 Fließdiagramm zum Ablauf der Rekrutierung der Patientenkohorte

2.2.4. Laboruntersuchungen

2.2.4.1. Copeptin

Für die quantitative Messung des Copeptin-Wertes im Serum oder Plasma wurde der automatisierte Fluoreszenzimmunoassay B-R-A-H-M-S Copeptin us KRYPTOR verwendet. Dieser Test hat ein LOD von 0,9 pmol/l und eine funktionelle Testsensitivität von < 2 pmol/l bei einem CV von 20 %. Auf Grundlage des Referenzbereiches der anscheinend gesunden Bevölkerung von 3,9 pmol/l wurde zum Ausschluss eines AMI als Cut-Off der auch in der BIC-8-Studie verwendete Wert von 10,0 pmol/l festgelegt, der etwa der 95. Perzentile des Referenzkollektivs entspricht [30, 33].

2.2.4.2. Troponin

Am Prüfzentrum CVK wurde bei allen 300 Patienten cTnT erhoben. Die Messung erfolgte entweder in EDTA-Vollblut mittels POCT-Test in der Notaufnahme, oder in Heparin-Plasma mittels hochsensitivem Test durch das Zentrallabor. Für die POCT-Messung von Tn wurde der Radiometer-Test auf dem AQT90 mit einem Cut-Off von 30 ng/l, einem LOD von 10 ng/l und einem Messbereich von 10 bis 25.000 ng/l verwendet. Im Zentrallabor wurde hsTnT mit einem Test von Roche Cobas mit dem klinischen Cut-Off von 50 ng/l, einem LOD von 5 ng/l, einem 10 % CV bei 13 ng/l und einer 99. Perzentile bei 14 ng/l gemessen. Im klinischen Alltag gelten Werte zwischen 12 ng/l und 52 ng/l als Grauzone, die weitere Messungen erfordert [3].

2.2.5. Datenerhebung

2.2.5.1. Anonymisierung der Patienten

Jeder Patient erhielt eine Pseudonymisierungsnummer, nach deren Reihenfolge die Primärdaten gesammelt und archiviert wurden und eine elektronische Dokumentationsnummer im eCRF. Eine eindeutige Zuordnung der Pseudonymisierungsnummern zum jeweiligen Patientennamen ist nur mittels Enrollment-Log möglich, der sicher und verschlossen verwahrt wurde.

2.2.5.2. Primärdaten

Zur Erhebung der Primärdaten wurden die Daten der klinischen Routine-Dokumentation verwendet. Dazu wurde jeder Patient im HIS aufgerufen. Informationen zum betreffenden Aufenthalt wie der Erste-Hilfe-Schein, der Arztbrief, Laborbefunde und EKG wurden ausgedruckt und archiviert. Bei stationären Patienten wurden darüber hinaus im Archiv die Patientenakten eingesehen und Befunde zu EKG und kardiovaskulärem Monitoring extrahiert, welche nicht im HIS verfügbar waren.

2.2.5.3. Elektronischer Erfassungsbogen

Anhand der gesammelten Primärdaten wurde für jeden Patienten der eCRF ausgefüllt. Dabei handelt es sich um einen speziell für diese Studie entwickelten Erfassungsbogen, in den jeder einzelne Patient nach vorgefertigten Kategorien mit Text- und Auswahlfeldern eingetragen wurde. Auch im eCRF erfolgte zunächst eine Patientenpseudonymisierung. Hier erhielten die Patienten die bereits erwähnte eCRF-Nummer. Anschließend wurden für jeden Patienten Daten zu den elf Kategorien A „Patientenaufnahme“, B „Anamnese“, C „Kardiale Risikofaktoren“, D „EKG“, E „Laborwerte-Routine“, F „Laborwerte-Kardio“, G „Procedere“, H „Aufnahme-Entlassung“, I „Leistungen“, K „FU 30 Tage“ und L „Kommentare“ erfasst. Die Kategorie A „Patientenaufnahme“ beinhaltete Felder zur Erfassung von Aufnahme-Datum, Geburtsjahr, Geschlecht, Größe, Gewicht, Blutdruck und Herzfrequenz. Die Abbildungen 11a und 11b zeigen die Kategorie B „Anamnese“ aus dem eCRF mit den entsprechenden Auswahlmöglichkeiten. Während in der Kategorie C „Kardiale Risikofaktoren“ Familienanamnese, Arterieller Hypertonus, Zigarettenrauchen, Diabetes Mellitus und Hypercholesterinämie erfasst wurden, fragte Kategorie D „EKG“ nach Herzrhythmus, ST-Hebungen, ST-Senkungen, weiteren EKG-Besonderheiten und ob das EKG diagnostisch war.

Anamnese:

Beschwerden bei Aufnahme (Führendes Leitsymptom):

- null
- Brustschmerz
- Luftnot
- Bauchschmerz
- Kopfschmerz
- diffuser Symptomenkomplex/
primär stark gemischte Symptomatik
- Fokale Neurologie
- Keines der vorherigen

Beschwerdebeginn:

- null
- unbekannt
- vor 0 - \geq 3 Stunden
- vor 3 - \geq 6 Stunden
- vor 6 - \geq 12 Stunden
- vor $>$ 12 Stunden

Reanimierter Patient/Reanimation im Verlauf:

- null
- unbekannt
- ja
- nein

KHK bekannt:

- null
- unbekannt
- ja
- nein

Wenn KHK bekannt:

- MI in der Vorgeschichte
- PCI in der Vorgeschichte
- ACVB in der Vorgeschichte
- Herzkatheter ohne Intervention in der Vorgeschichte

Sonstige kardiovaskuläre Erkrankungen bekannt:

- null
- unbekannt
- ja
- nein

Wenn sonstige kardiovaskuläre Erkrankungen bekannt:

- Stroke
- pAVK
- Carotisstenose
- Sonstige Erkrankung

Abbildung 11a Kategorie B „Anamnese“ im eCRF (ACVB = Koronararterienbypass-Operation, pAVK = Periphere Arterielle Verschlusskrankheit)

Relevante Komorbiditäten bekannt: null unbekannt ja nein

Wenn relevante Komorbiditäten bekannt: Niereninsuffizienz (GFR < 60)

COPD/Asthma

Herzinsuffizienz

Sonstige Erkrankung

Angina pectoris in den letzten 48h: null unbekannt ja nein

ASS-Einnahme in den letzten 7 Tagen: null unbekannt ja nein

Einnahme Diuretika: null unbekannt ja nein

Killip-Klassifizierung*: null unbekannt I II III IV

Killip-Klassifizierung:

- I: keine Zeichen der Herzinsuffizienz;
- II: feinblasige Rasselgeräusche/3. Herztton/Jugularvenenstauung;
- III: Lungenödem;
- IV: kardiogener Schock

Abbildung 11b Kategorie B „Anamnese“ im eCRF (COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease, ASS = Acetylsalicylsäure)

In den Kategorien E „Laborwerte-Routine“ und F „Laborwerte-Kardio“ wurden Datum und Uhrzeit der Blutentnahme und Laborbefundung und die Werte der Parameter Natrium, Kalium, Blutzucker, Hämoglobin, Kreatinin, Tn, Copeptin und MR-proANP erfasst. Tabelle 2 fasst alle weiteren Kategorien mit ihren größeren Unterkategorien zusammen. Für die korrekte und einheitliche Eintragung der Patienteninformationen in den eCRF wurde ein Dokument zum standardisierten Vorgehen (Standard Operating Procedure = SOP) verfasst. Darin wurde festgehalten, in welchen Fällen, welche Auswahl im eCRF getroffen werden sollte und wie bestimmte Sonderfälle handzuhaben waren. Diesem Dokument war z.B. zu entnehmen, in welche Diagnose-Kategorie eine spezifische Diagnose eingeordnet werden sollte.

G Procedere	H Aufnahme-Entlassung	I Leistungen	K Follow-Up 30 Tage	L Kommentare
Hauptdiagnose kardiale Erkrankung?	Entlassung aus der Notaufnahme/ CPU	EKG	Datum Abfrage Follow-Up	Kommentare
		Röntgen-Thorax		
Coro während Index-Aufenthalt	Behandlungszeit in der Notaufnahme/ CPU	Ergometrie	Patient verstorben	
		Echokardiographie		
Patient nach Rule-Out mit Troponin- und Copeptinabnahme behandelt?	Krankenhausaufnahme	Stress-Echo	Datum Patient verstorben	
		Sonstige Bildgebung		
		Kontinuierliches Kardiovaskuläres Monitoring		
		Herzfrequenz		
Entlassungsdiagnose Notaufnahme/ CPU Klartext	Krankenhausdiagnose Klartext	Atemfrequenz		
		Blutdruck		
ICD-Code	ICD-Code	Sonstiges Monitoring		

Tabelle 2 Kategorien G bis L im eCRF (ICD = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

2.2.5.4. Zusätzlicher Datensatz

Ergänzend zum eCRF wurde am Prüfzentrum CVK im Rahmen dieser Arbeit ein Datensatz mit zusätzlichen Informationen erstellt. Diese wurden ebenfalls durch Abfrage im HIS erhoben und dann direkt in einer Statistic Package for Social Sciences (SPSS)-Datei gesammelt. Zusätzliche Variablen bezüglich des betreffenden Aufenthaltes, im Folgenden als Indexaufenthalt bezeichnet, waren die Aufnahmezeit, Triagekategorie, ausgewählte Indikatoren und Grund des Kommens gemäß Triagierung, die behandelnde Fachdisziplin und weitere Laborparameter wie Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Erythrozytenvolumen (MCV), Hämoglobinkoeffizient (MCH), Mittlere Korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration (MCHC), Mittleres Thrombozytenvolumen (MPV), Erythrozytenverteilungsbreite (RDW-CV), Laktat, geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate = eGFR) und C-reaktives Protein (CRP). Darüber hinaus wurden alle Patienten

daraufhin untersucht, ob sie weitere Aufenthalte in der Charité hatten. Wenn vorhanden, wurden jeweils Informationen bezüglich des ersten und des letzten Aufenthaltes in der Charité erfasst. Diese Informationen bezogen sich auf Datum und Art des Aufenthaltes, behandelnde Fachdisziplinen, Leitsymptom, Diagnose, Copeptin-Wert, Tn-Wert und EKG-Befund. Schließlich wurden im zusätzlichen Datensatz auch noch die 3-Monats-Mortalität und die 1-Jahres-Mortalität mit Datum und Art des Follow-Ups erhoben. Für die 16 Patienten ohne Verdacht auf ACS wurde kein zusätzlicher Datensatz erstellt.

2.2.5.5. Follow-Up

Das Follow-Up zur Erfassung der 30-Tages-, 3-Monats- und 1-Jahres-Mortalität wurde frühestens nach Ablauf dieses jeweiligen Zeitraumes ab Aufnahmedatum des Indexaufenthaltes durchgeführt. Die Erfassung der Mortalität erfolgte mittels Informationen aus dem HIS, dem Berliner Melderegister und telefonischer Befragung. Lediglich ein Patient konnte nicht für das 3-Monats-Follow-Up und fünf Patienten für das 1-Jahres-Follow-Up zurückverfolgt werden.

2.2.6. Datenaufbereitung

Für die weitere Verwendung und Bearbeitung der Daten mussten die Informationen, die in den eCRF eingetragen wurden, zunächst in eine SPSS-Datei umgewandelt werden. Dazu konnten die eCRF-Daten in Form einer Comma-Separated Values (CSV)-Datei extrahiert und anschließend in eine SPSS-Datei überführt werden. Zur Aufbereitung und Überprüfung der beiden Datensätze wurde jede einzelne Variable auf mögliche Fehler logisch untersucht und wenn möglich korrigiert. Dazu wurden beispielsweise Minimalwerte, Maximalwerte, Modalwerte etc. mit SPSS berechnet oder einzelne Variablen miteinander abgeglichen und auf Plausibilität geprüft.

2.2.7. Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte vorwiegend in der Datenbank PubMed mit den Hauptschlagwörtern „Acute Coronary Syndrome“, „Acute Myocardial Infarction“, „Troponin“, „Copeptin“ und „Rule-Out“. Artikel, die online nicht verfügbar waren, wurden entweder über die Medizinische Bibliothek der Charité bestellt, oder bei den Autoren direkt erbeten. Darüber hinaus wurden zahlreiche Fachbücher über die Physiologie des Menschen, Innere Medizin und Kardiologie und Internetseiten unter anderem des Statistischen Bundesamtes und der World Health Organization (WHO) verwendet.

2.2.8. Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm der International Business Machines Corporation (IBM) SPSS Statistics Version 24® und dem Programm Excel 2013. Für die deskriptive Beschreibung der Patientencharakteristika wurden für qualitative Merkmale die absolute Häufigkeit und der prozentuale Anteil bestimmt und für quantitative Merkmale bei nicht vorliegender Normalverteilung Minimal- und Maximalwert, Median sowie die 25. und 75. Perzentile verwendet. Bei symmetrischer Normalverteilung wurden außerdem für die graphische Darstellung der Mittelwert mit Varianz und Standardabweichung berechnet. Im Falle des Auftretens unbekannter Werte wurden Ergebnisse als Anteil valider Werte in gültigen Prozenten aufgeführt. Die gesamte Patientenkohorte wurde in die Gruppen „Primäre Entlassung durch Rule-Out“ und „Kein Rule-Out und Sekundäre Entlassung“ eingeteilt. Der „Rule-Out-Gruppe“ wurden alle Patienten zugeordnet, die negative Ergebnisse für Tn und Copeptin bei Aufnahme hatten und somit entsprechend dem Algorithmus nach abschließender klinischer Beurteilung frühzeitig entlassen werden konnten, also weder eine serielle Blutentnahme noch einen stationären Aufenthalt hatten. In die andere Gruppe fielen Patienten, die entweder einen positiven Biomarker-Wert hatten oder aus anderen klinischen Gründen nicht frühzeitig entlassen werden konnten und einen stationären Aufenthalt oder eine serielle Blutentnahme hatten (Abbildung 12). Um den Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen zu untersuchen, wurde für qualitative Variablen der Chi-Quadrat-Test durchgeführt und für quantitative Variablen ein nichtparametrischer Mann-Whitney-U-Test. Die Signifikanzgrenze wurde für alle Tests auf $p = 0,05$ festgelegt. Die p-Werte der statistischen Tests wurden explorativ interpretiert.

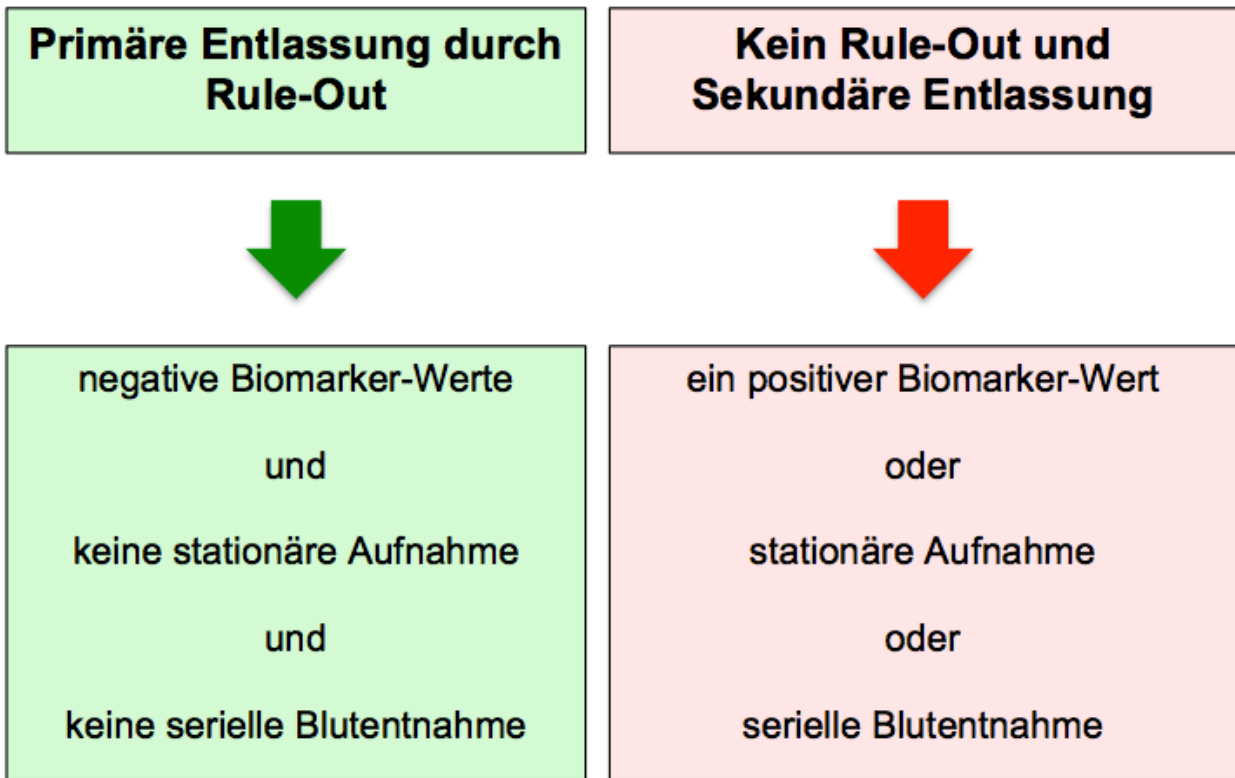


Abbildung 12 Auswahlkriterien zur Einteilung der Gruppen

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

3.1.1. Demographische Zusammensetzung

In diese Studie wurden insgesamt 300 Patienten eingeschlossen. Davon waren 48,7 % (n = 146) Männer und 51,3 % (n = 154) Frauen. Das mediane Alter betrug 43 Jahre und die Alterspanne reichte von 18 bis 93 Jahren. Die 25. und 75. Perzentile waren 32 und 56 Jahre.

3.1.2. Beschwerdebild

Während der Triagierung wurden die meisten Patienten den Triagekategorien gelb (47,3 %; n = 141), orange (25,8 %; n = 77) oder grün (25,5 %; n = 76) zugeordnet. Nur 1,0 % (n = 3) der Patienten wurden der Kategorie blau und 0,3 % (n = 1) der Kategorie rot zugeordnet. Ausgewählte Indikatoren der Triagierung sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Beschwerden bei Aufnahme in sechs übergeordneten Kategorien sind in Abbildung 13 dargestellt.

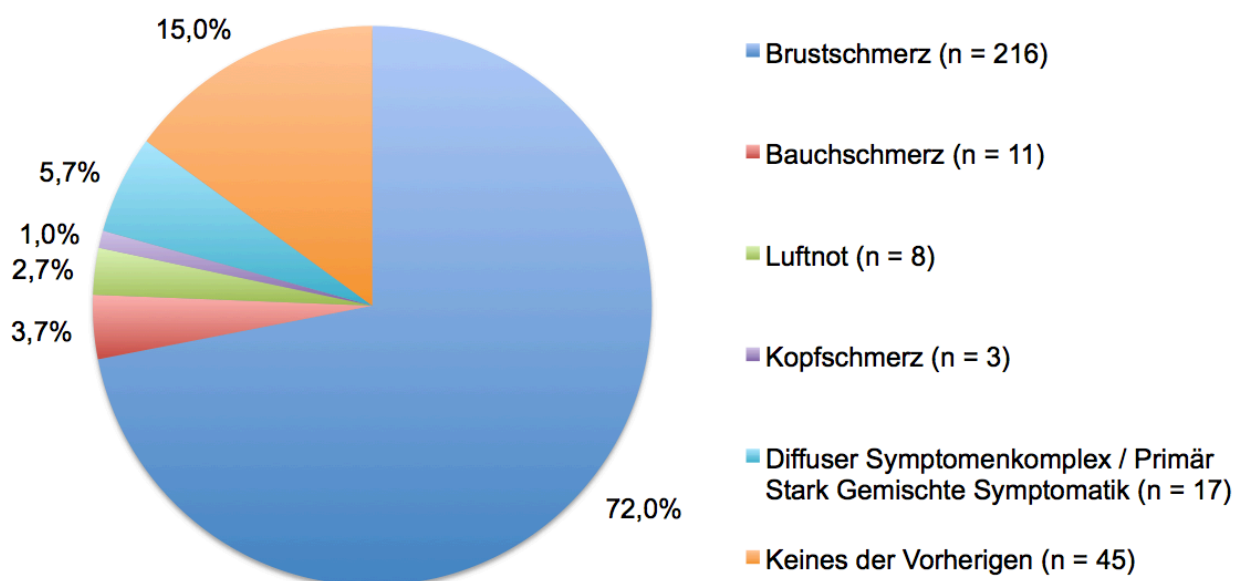


Abbildung 13 Beschwerden bei Aufnahme

Beschwerdebeginn war zu 20,3 % (n = 48) < 3 Stunden, zu 14,4 % (n = 34) 3-6 Stunden, zu 11,9 % (n = 28) 6-12 Stunden und zu 53,4 % (n = 126) > 12 Stunden vor Aufnahme. Damit hatten insgesamt 82,2 % (n = 245) der Patienten eine beginnende Angina Pectoris in den letzten 48 Stunden. Zur präziseren Beschreibung der Beschwerden bei Aufnahme wurden aus dem Erste-Hilfe-Schein die einzelnen Leitsymptome der Patienten erfasst und in ausführlichere Kategorien eingeteilt. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Ausgewählte Indikatoren der Triage	Absolute Häufigkeit (n = 300)	Gültige Prozepte (%)	Leitsymptom aus Erste-Hilfe-Schein	Absolute Häufigkeit (n = 300)	Gültige Prozepte (%)
Mäßiger Schmerz	63	21,1	Thorax- / Brustschmerz	201	67,2
Kardialer Schmerz	54	18,1	Palpitationen, Tachykardie, Vorhofflimmern	36	12,0
Jüngeres Problem	51	17,1	Schmerzen an anderen Stellen (z.B. Nacken, Schulter, Flanke)	15	5,0
Auffällige Kardiale Anamnese	31	10,4	Bauchschmerz, Übelkeit, Erbrechen	11	3,7
Jüngerer Leichter Schmerz	21	7,0	Schwindel mit anderen Symptomen	11	3,7
Anhaltendes Herzklopfen	14	4,7	Synkope, Sturz, V.a. Apoplex	10	3,3
Pleuraschmerz	11	3,7	Dyspnoe	8	2,7
Rasches Einsetzen	9	3,0	Bluthochdruck	3	1,0
Stärkster Schmerz	9	3,0	Sonstige	4	1,3
Unnormaler Puls	4	1,3			
Sonstige	31	10,4			

Tabelle 3 Ausgewählte Indikatoren der Triage

Tabelle 4 Leitsymptome aus Erste-Hilfe-Schein

3.1.3. Vorerkrankungen und Risikoprofil

5,5 % (n = 15) aller Patienten stellten sich mit bekannter KHK vor, die zu 40,0 % (n = 6) bereits einen AMI erlitten hatten, womit in der gesamten Kohorte insgesamt 2,2 % (n = 6) der Patienten eine Vorgeschichte mit AMI aufwiesen. Komorbiditäten traten zu 15,7

% (n = 43) und Kardiovaskuläre Vorerkrankungen zu 4,8 % (n = 13) unter allen Patienten auf. Der prozentuale Anteil der einzelnen Kategorien in der gesamten Kohorte ist neben den Kardialen Risikofaktoren in der Abbildung 14 aufgeschlüsselt.

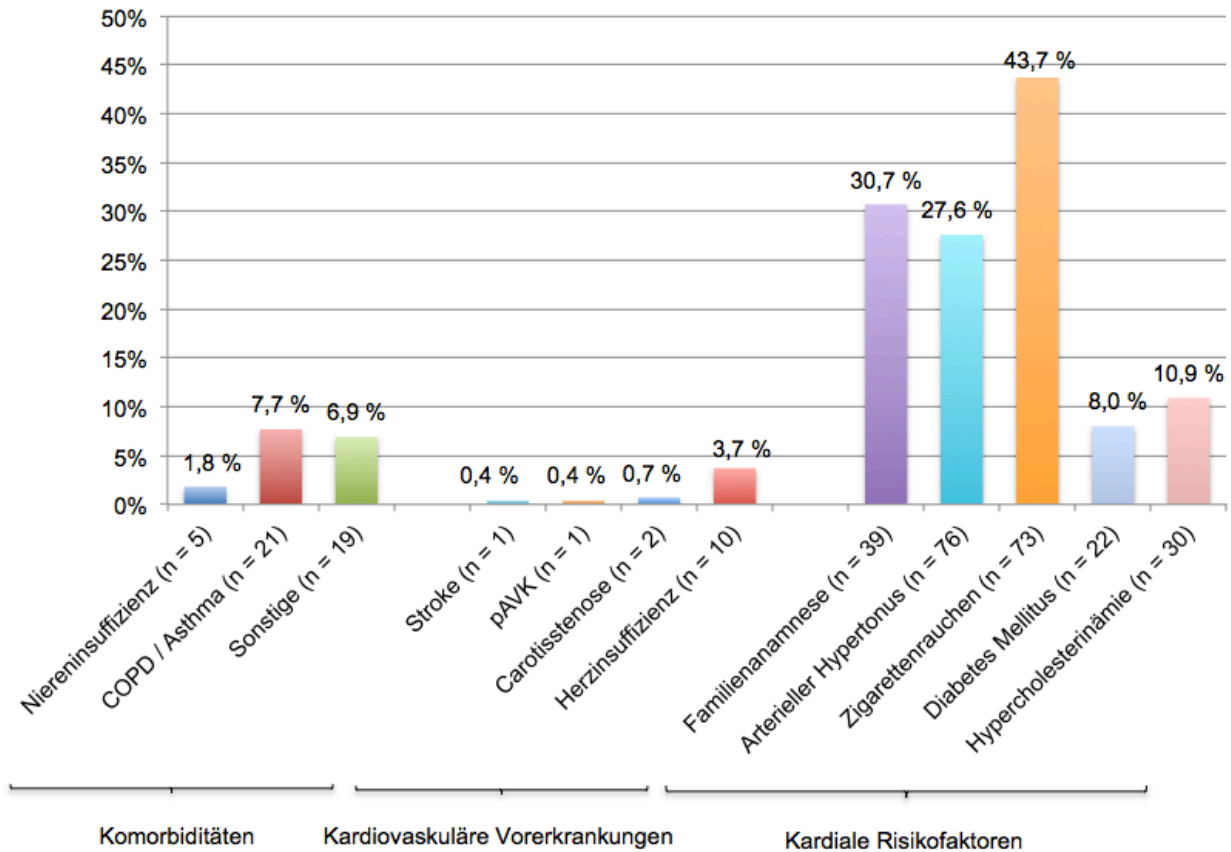


Abbildung 14 Komorbiditäten, Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Kardiale Risikofaktoren

3.1.4. Diagnostische Befunde und Leistungen

3.1.4.1. Aufnahmezustand und Klinische Untersuchung

In der Patientenkohorte wurde ein medianer Blutdruck von 134/79 mmHg bei einer 25. und 75. Perzentile von 121/71 und 148/86 mmHg und Minimal- und Maximalwerten von 90/40 und 214/111 mmHg erfasst. Die Herzfrequenz zeigte einen Median von 79/min bei einer 25. und 75. Perzentile von 70 und 90/min und einer Spannweite von 42 bis 148/min. Bei Aufnahme wurden die Patienten einer Gruppe der Kilip-Klassifikation zugeordnet. Insgesamt 98,2 % (n = 280) der Patienten wurden der Gruppe I, 1,4 % (n = 4) der Gruppe II und 0,4 % (n = 1) der Gruppe III zugeordnet.

3.1.4.2. Elektrokardiogramm

Bei 96,7 % (n = 290) aller Patienten der Kohorte lag ein EKG vor, von denen 5,9 % (n = 17) diagnostisch für ein ACS waren. 41,2 % (n = 7) der Patienten mit diagnostischem EKG hatten ST-Strecken-Hebungen und 58,8 % (n = 10) hatten ST-Strecken-Senkungen. In Bezug auf die gesamte Patientenpopulation waren es 3,2 % (n = 9) der Patienten, die ST-Strecken-Hebungen aufwiesen, 2,5 % (n = 7), die diagnostische ST-Strecken-Hebungen aufwiesen und 3,5 % (n = 10), die ST-Strecken-Senkungen im EKG aufwiesen, von denen alle diagnostisch waren. 8,1 % (n = 23) aller Patienten hatten eine oder mehrere weitere EKG-Besonderheiten.

3.1.4.3. Labordiagnostik und Biomarker

Die Dauer von Patientenaufnahme bis zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme betrug im Median 24 Minuten. Die 25. und 75. Perzentile waren 13 und 42 Minuten. Tabelle 5 zeigt eine Übersicht der Routineparameter.

	Einheit	Normbereich	Min	25. Perzentile	Median	75. Perzentile	Max
Kreatinin	mg/dl	0,70 – 1,20	0,42	0,69	0,81	0,93	1,57
eGFR	ml/min/1,73 m ²	15 – 90	42	88	90	90	90
CRP	mg/dl	< 5,0	0,3	0,7	1,6	4,08	152,2
Hämoglobin	g/dl	12,5 – 17,2	7,6	13,1	14,2	15,0	18,3
Hämatokrit	l/l	0,370 – 0,490	0,250	0,390	0,410	0,440	0,530
Erythrozyten	/pl	4,0 – 5,7	2,7	4,4	4,8	5,2	6,1
Leukozyten	/nl	3,90 – 10,50	3,07	6,27	7,72	9,60	19,50
Thrombozyten	/nl	150,0 – 370,0	84,0	201,5	235,0	270,0	533,0
Natrium	mmol/l	136 – 145	124	138	140	141	147
Kalium	mmol/l	3,5 – 5,1	2,8	3,7	3,9	4,1	5,5
Glucose	mg/dl	64 – 121	13	98	108	125	322
Laktat	mg/dl	4,5 – 19,8	3,0	9,0	12,0	15,0	41,0

Tabelle 5 Routineparameter

Die Bestimmung der Biomarker erfolgte in der gleichen Blutentnahme wie die Routineparameter, damit sind der Entnahmezeitpunkt und die Zeitspanne von Aufnahme bis zur Blutentnahme identisch. Von Blutentnahme bis zur Freigabe des initialen Copeptin-Wertes vergingen im Median 2 Stunden und 33 Minuten. Die 25. und 75. Perzentile betragen 1 Stunde und 38 Minuten und 3 Stunden und 57 Minuten. Alle Patienten erhielten eine initiale Tn- und Copeptin-Messung, wobei Tn bei der ersten Testung zu 76,3 % (n = 229) mit POCT und zu 23,7 % (n = 71) im Zentrallabor gemessen wurde. Von der ersten kardialen Blutentnahme bis zur Freigabe des mittels POCT gemessenen Tn-Wertes vergingen im Median 21 Minuten bei einer 25. und 75. Perzentile von 18 Minuten und 26 Minuten. Von der Freigabe des mittels POCT gemessenen Tn-Wertes bis zur Freigabe des Copeptin-Wertes dauerte es im Median 2 Stunden und 6 Minuten. Die 25. und 75. Perzentile betragen 1 Stunde und 19 Minuten und 3 Stunden und 31 Minuten. Die Dauer von der ersten kardialen Blutentnahme bis zur Freigabe des hsTn-Wertes betrug im Median 1 Stunde und 28 Minuten. Die 25. und 75. Perzentile betragen 1 Stunde und 7 Minuten und 2 Stunden und 40 Minuten. Von der Freigabe des hsTn-Wertes bis zur Freigabe des Copeptin-Wertes vergingen im Median 42 Minuten. Die 25. und 75. Perzentile betragen 17 Minuten und 1 Stunde und 46 Minuten. Bei 21,1 % (n = 15) der Patienten mit Tn-Messung im Zentrallabor wurde der Copeptin-Wert vor dem Tn-Wert freigegeben. Eine zweite Tn-Messung wurde bei 15,7 % (n = 47) der Patienten durchgeführt, davon 57,4 % (n = 27) mit POCT und 42,6 % (n = 20) im Zentrallabor. Eine zweite Copeptin-Messung erfolgte bei 2,0 % (n = 6) der Patienten und eine dritte Tn-Testung fand bei 5,4 % (n = 16) der Patienten statt, wobei 87,5 % (n = 14) von diesen mit POCT und 12,5 % (n = 2) im Zentrallabor gemessen wurden. Die Dauer von der ersten bis zur zweiten Blutentnahme betrug im Median 4 Stunden und 40 Minuten. Die 25. und 75. Perzentile betragen 3 Stunden und 7 Minuten und 5 Stunden und 50 Minuten. Die Dauer von der zweiten bis zur dritten Blutentnahme betrug im Median 2 Stunden und 49 Minuten. Die 25. und 75. Perzentile betragen 1 Stunde 33 Minuten und 45 Sekunden und 5 Stunden und 32 Minuten. Kennwerte der Tn- und Copeptin-Konzentrationen sind in Tabelle 6 in den Einheiten ng/l und pmol/l dargestellt. Den Ergebnissen zufolge waren insgesamt 98,3 % (n = 295) der Patienten mit einem initialen Wert unter dem Cut-Off von 30 ng/l für POCT-Messungen und 50 ng/l für Messungen im Zentrallabor Troponin negativ, 79,7 % (n = 239) mit einem initialen Wert unter dem Cut-Off von 10 pmol/l Copeptin negativ und 79,0 % (n = 237) der Kohorte waren negativ für beide Biomarker.

		Min	25. Perzentile	Median	75. Perzentile	Max
1. Entnahme	Tn	5	10	10	10	930
	Copeptin	0,9	3,4	5,1	8,9	339,6
2. Entnahme	Tn	5	10	10	10	820
	Copeptin	3,0	4,5	12,3	54,8	69,0
3. Entnahme	Tn	4	10	10	25	940

Tabelle 6 Kennwerte der Tn- und Copeptin-Konzentrationen

3.1.4.4. Koronarangiographie

Eine Koronarangiographie wurde bei 1,7 % (n = 5) der Patienten durchgeführt. Bei 40,0 % (n = 2) von diesen Patienten erfolgte diese innerhalb von 24 Stunden und bei 60,0 % (n = 3) innerhalb von 72 Stunden. Das Ergebnis zeigte bei 20,0 % (n = 1) dieser Patienten keine KHK, bei 40,0 % (n = 2) eine Zweigefäßerkrankung und bei 40,0 % (n = 2) eine Drei- oder Mehrgefäßerkrankung. 20 % (n = 1) dieser Patienten wiesen eine Hauptstammeteiligung auf. Somit wurde bei insgesamt 0,7 % (n = 2) aller Patienten der Kohorte, eine Zweigefäßerkrankung, bei 0,7 % (n = 2) eine Drei- oder Mehrgefäßerkrankung und bei 0,3 % (n = 1) eine Hauptstammeteiligung in der Koronarangiographie festgestellt. 1,0 % (n = 3) aller Patienten erhielten eine Revaskularisierung, 0,7 % (n = 2) eine PCI und 0,3 % (n = 1) eine CABG.

3.1.4.5. Risikoeinschätzung

Das Risiko der Patienten wurde mittels GRACE-Score eingeschätzt. Dabei hatte die gesamte Kohorte einen Median von 67 Punkten bei Minimal- und Maximalwerten von 16 und 192 Punkten und einer 25. und 75. Perzentile von 52 und 87 Punkten. 2,6 % (n = 7) der Patienten mit gültigem GRACE-Score hatten einen Wert über 140 Punkte und durften damit laut Algorithmus kein Rule-Out erhalten.

3.1.5. Rule-Out

Von den 78,7 % (n = 236) der Patienten, die negative Ergebnisse für beide Biomarker und eine Punktzahl < 140 auf dem GRACE-Score hatten und somit für das Rule-Out in Frage kamen, wurden 89,8 % (n = 212) mit Rule-Out entlassen. Insgesamt waren es also 70,7 % (n = 212) der gesamten Kohorte, die ein Rule-Out erhalten hatten.

3.1.6. Diagnosen

Abbildung 15 zeigt eine Übersicht aller Diagnosen aus der Notaufnahme oder CPU für die gesamte Patientenkohorte.

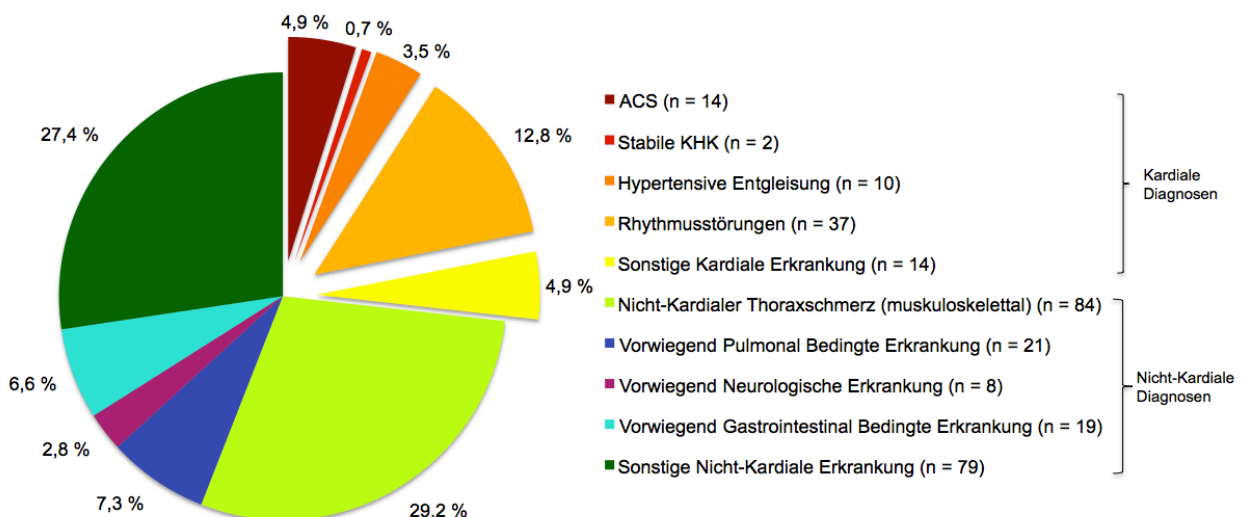


Abbildung 15 Diagnosen aus der Notaufnahme oder CPU

3.1.7. Krankenhausaufnahmen

Insgesamt wurden 14,0 % (n = 42) aller Patienten stationär an der Charité aufgenommen, von denen 38,1 % (n = 16) auf der Normalstation und 61,9 % (n = 26) auf der Überwachungsstation waren. Die Krankenhaushauptdiagnosen dieser Patienten sind in Abbildung 16 dargestellt. Von den Patienten mit der Diagnose ACS hatten 75,0 % (n = 9) eine IAP und 25,0 % (n = 3) einen NSTEMI. Damit erhielten 22,5 % (n = 9)

aller Patienten, die stationär aufgenommen wurden die Diagnose IAP und 7,5 % (n = 3) die Diagnose NSTEMI.

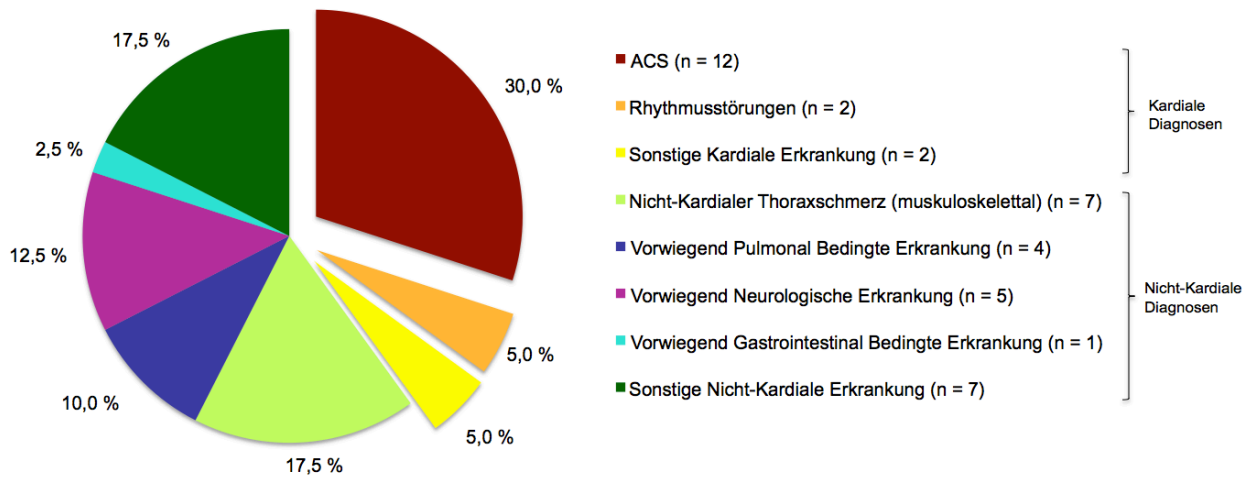


Abbildung 16 Krankenhaushauptdiagnosen

3.1.8. Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer in der Notaufnahme oder CPU betrug im Median 4 Stunden und 24 Minuten bei einer 25. und 75. Perzentile von 3 Stunden und 7 Minuten und 5 Stunden und 54 Minuten. Die gesamte Behandlungsdauer von Patienten, die an der Charité stationär aufgenommen wurden, betrug einschließlich ihres Krankenhausaufenthaltes im Median 1 Tag bei Minimal- und Maximalwerten von 0 Tagen und 17 Tagen. Hier lagen 25. und 75. Perzentile bei 0 Tagen und 5 Tagen.

3.1.9. Weitere Aufenthalte

50,3 % (n = 151) der Patienten stellten sich innerhalb eines Zeitraumes von 12 Monaten erneut an der Charité vor. 5,3 % (n = 8) dieser Patienten erhielten bei diesem ersten weiteren erfassten Aufenthalt eine Copeptin- und 17,2 % (n = 26) dieser Patienten eine Tn-Messung. Die mediane Copeptin-Konzentration betrug 6,3 pmol/l bei Minimal- und Maximalwerten von 1,1 und 13,9 pmol/l und 25. und 75. Perzentile von 4,2 und 10,3 pmol/l. Die mediane Tn-Konzentration betrug 10 ng/l bei Minimal- und Maximalwerten von 5 und 341 ng/l und 25. und 75. Perzentile von 10 und 12 ng/l. Bei 21,2 % (n = 32)

dieser Patienten lag für diesen Aufenthalt ein EKG vor, von denen 25,0 % (n = 8) Auffälligkeiten zeigten. Die Diagnosen dieser Patienten sind in Abbildung 17 dargestellt. Von den Patienten mit der Diagnose ACS hatten 33,3 % (n = 1) eine IAP, 33,3 % (n = 1) einen NSTEMI und 33,3 % (n = 1) einen STEMI, also jeweils 0,7 % (n = 1) aller Patienten mit einem weiteren Aufenthalt. 30,3 % (n = 91) aller Patienten hatten insgesamt mindestens zwei weitere Aufenthalte an der Charité.

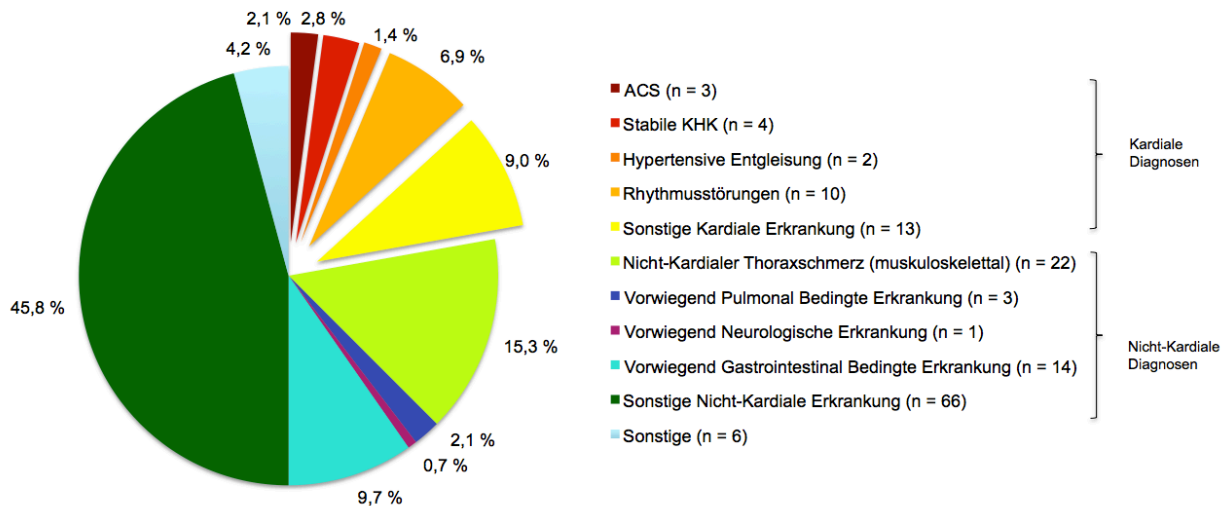


Abbildung 17 Diagnosen beim ersten weiteren erfassten Aufenthalt

3.1.10. Mortalität

Sowohl das 1-Monats- als auch das 3-Monats-Follow-Up ergab mit einem einzigen verstorbenen Patienten eine Mortalität von 0,3 %. Das 1-Jahres-Follow-Up hingegen zeigte eine Mortalität von 0,7 % bei Identifizierung von zwei verstorbenen Patienten.

3.2. Vergleich der Gruppen „Primäre Entlassung durch Rule-Out“ und „Kein Rule-Out und Sekundäre Entlassung“

3.2.1. Demographische Zusammensetzung

Die gesamte Patientenkohorte wurde in die Gruppen „Primäre Entlassung durch Rule-Out“ und „Kein Rule-Out und Sekundäre Entlassung“ eingeteilt (Abbildung 12). 70,7 % (n = 212) der Patienten fielen in die erste und 29,3 % (n = 88) in die zweite Gruppe. In der „Rule-Out-Gruppe“ befanden sich mit 45,3 % (n = 96) weniger Männer, als in der anderen Gruppe (56,8 %; n = 50). Somit unterschied sich das Geschlecht leicht, aber nicht signifikant ($p = 0,069$) zwischen beiden Gruppen. Patienten, die mit Rule-Out primär entlassen worden waren, hatten ein medianes Alter von 42 Jahren bei Minimal- und Maximalwerten von 18 und 76 Jahren und 25. und 75. Perzentile von 31 und 53 Jahren und waren mit einem p-Wert von 0,024 signifikant jünger als die Patienten, die kein Rule-Out erhalten hatten und sekundär entlassen worden waren. Diese waren im Median 47 Jahre alt, bei Minimal- und Maximalwerten von 18 und 93 Jahren und 25. und 75. Perzentile von 33 und 70 Jahren.

3.2.2. Beschwerdebild

Das Beschwerdebild unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant. Tabelle 7 zeigt eine Übersicht der Werte betreffender Variablen für beide Gruppen.

3.2.3. Vorerkrankungen und Risikoprofil

Bis auf die Komorbiditäten unterschieden sich die Vorerkrankungen signifikant, wobei in der „Rule-Out-Gruppe“ weniger Vorerkrankungen auftraten. Bezüglich des Risikoprofils war nur die Hypercholesterinämie in der „Rule-Out-Gruppe“ signifikant seltener. Vorerkrankungen und Risikoprofil beider Gruppen sind in Tabelle 8 und Abbildung 18 dargestellt.

		Primäre Entlassung durch Rule-Out 70,7 % (n = 212)	Kein Rule-Out und Sekundäre Entlassung 29,3 % (n = 88)	p- Werte
Triage- kategorie	Rot	0,0 % (n = 0)	1,1 % (n = 1)	0,099
	Orange	22,4 % (n = 47)	34,1 % (n = 30)	
	Gelb	48,6 % (n = 102)	44,3 % (n = 39)	
	Grün	28,1 % (n = 59)	19,3 % (n = 17)	
	Blau	1,0 % (n = 2)	1,1 % (n = 1)	
Beschwer- den bei Auf- nahme	Brustschmerz	70,3 % (n = 149)	76,1 % (n = 67)	0,611
	Bauchschmerz	4,2 % (n = 9)	2,3 % (n = 2)	
	Luftnot	2,4 % (n = 5)	3,4 % (n = 3)	
	Kopfschmerz	1,4 % (n = 3)	0,0 % (n = 0)	
	Diffuse Symptome / Primär Gemischte Symptomatik	6,6 % (n = 14)	3,4 % (n = 3)	
	Keines der Vorherigen	15,1 % (n = 32)	14,8 % (n = 13)	
Beschwer- debeginn	< 3 Stunden	18,5 % (n = 29)	24,1 % (n = 19)	0,498
	3-6 Stunden	16,6 % (n = 26)	10,1 % (n = 8)	
	6-12 Stunden	11,5 % (n = 18)	12,7 % (n = 10)	
	> 12 Stunden	53,5 % (n = 84)	53,2 % (n = 42)	
Angina Pec- toris in 48 h	ja	82,4 % (n = 173)	81,8 % (n = 72)	0,908

Tabelle 7 Übersicht der Werte zum Beschwerdebild beider Gruppen

		Primäre Entlassung durch Rule-Out 70,7 % (n = 212)	Kein Rule-Out und Sekundäre Entlassung 29,3 % (n = 88)	p-Werte
Vorer- krank- ungen	KHK	1,6 % (n = 3)	14,5 % (n = 12)	< 0,001
	MI	0,0 % (n = 0)	6,8 % (n = 6)	< ,0001
	Komorbiditäten	13,7 % (n = 26)	20,2 % (n = 17)	0,169
	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	2,1 % (n = 4)	10,7 % (n = 9)	0,002
Kardiale Risiko- faktoren	Familienanamnese	31,9 % (n = 30)	27,3 % (n = 9)	0,619
	Arterieller Hypertonus	24,6 % (n = 47)	34,9 % (n = 29)	0,090
	Zigarettenrauchen	43,2 % (n = 51)	44,9 % (n = 22)	0,842
	Diabetes Mellitus	6,8 % (n = 13)	10,7 % (n = 9)	0,277
	Hypercholesterinämie	8,4 % (n = 16)	16,9 % (n = 14)	0,039

Tabelle 8 Übersicht der Werte zu Vorerkrankungen und Kardialen Risikofaktoren beider Gruppen

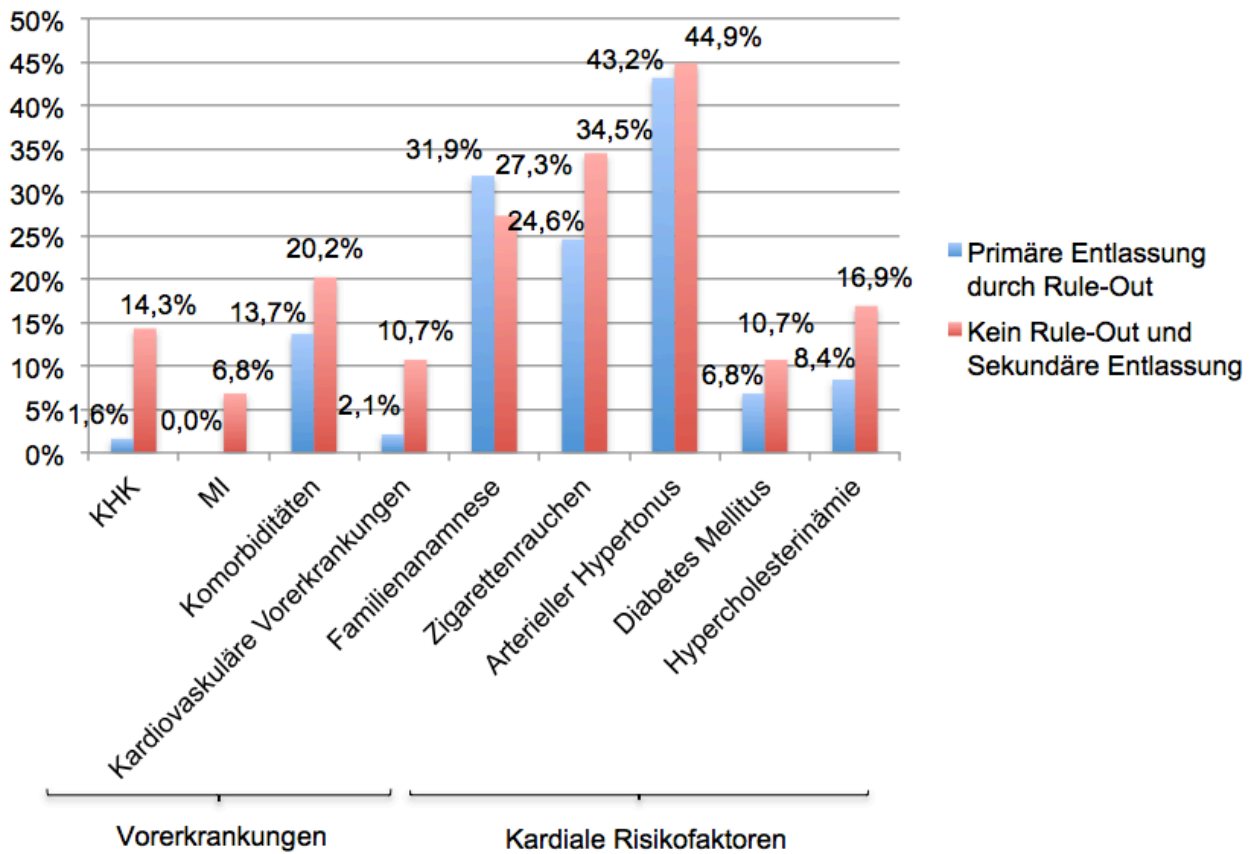


Abbildung 18 Vorerkrankungen und Kardiale Risikofaktoren beider Gruppen

3.2.4. Diagnostische Befunde und Leistungen

3.2.4.1. Aufnahmezustand und Klinische Untersuchung

Im Aufnahmezustand und der Klinischen Untersuchung unterschied sich die „Rule-Out-Gruppe“ von der anderen Gruppe nur in der Killip-Klassifikation. Alle anderen Parameter unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht signifikant. Tabelle 9 zeigt eine Übersicht der Werte.

		Primäre Entlassung durch Rule-Out 70,7 % (n = 212)	Kein Rule-Out und Sekundäre Entlassung 29,3 % (n = 88)	p-Werte
Systo- lischer Blutdruck	Median	135 mmHg	133 mmHg	0,435
	Min – Max	96 – 195 mmHg	90 – 214 mmHg	
	25. Perzentile	122 mmHg	121 mmHg	
	75. Perzentile	148 mmHg	146 mmHg	
Diasto- lischer Blutdruck	Median	79 mmHg	78 mmHg	0,239
	Min – Max	46 – 111 mmHg	40 – 107 mmHg	
	25. Perzentile	72 mmHg	67 mmHg	
	75. Perzentile	86 mmHg	89 mmHg	
Herzfre- quenz	Median	79/min	83/min	0,357
	Min – Max	42 – 124/min	44 – 148/min	
	25. Perzentile	70/min	72/min	
	75. Perzentile	90/min	90/min	
Kilip- Klassifika- tion	I	100,0 % (n = 201)	94,0 % (n = 79)	0,002
	II	0,0 % (n = 0)	4,8 % (n = 4)	
	III	0,0 % (n = 0)	1,2 % (n = 1)	

Tabelle 9 Übersicht der Werte zu Aufnahmezustand und Klinischer Untersuchung

3.2.4.2. Elektrokardiogramm

Während in der „Rule-Out-Gruppe“ bei 98,1 % (n = 208) der Patienten ein EKG bei Aufnahme vorlag, war dies in der anderen Gruppe nur zu 93,2 % (n = 82) der Fall. Patienten mit Rule-Out und primärer Entlassung hatten zu 3,8 % (n = 8) ein diagnostisches EKG, zu 2,9 % (n = 6) ST-Strecken-Hebungen, zu 2,0 % (n = 4) ST-Strecken-Senkungen und zu 6,9 % (n = 14) weitere EKG-Besonderheiten. Patienten, die kein Rule-Out erhielten und sekundär entlassen wurden, hatten zu 11,0 % (n = 9) ein diagnostisches EKG, zu 3,7 % (n = 3) ST-Strecken-Hebungen, zu 7,4 % (n = 6) ST-Strecken-Senkungen und zu 11,1 % (n = 9) weitere EKG-Besonderheiten. Der p-Wert für die Unterschiede beider Gruppen betrug 0,030 für die Variable „EKG vorhanden“ 0,020 für „diagnostisch für ACS“, 0,740 für „ST-Strecken-Hebungen“, 0,024 für „ST-Strecken-Senkungen“ und 0,240 für „Weitere EKG-Besonderheiten“.

3.2.4.3. Labordiagnostik und Biomarker

In den Routineparametern unterschieden sich beide Gruppen nur in den Variablen Kreatinin, eGFR, CRP und Leukozyten signifikant. Die Werte aller Parameter sind in Tabelle 10 dargestellt. Während die „Rule-Out-Gruppe“ entsprechend der Bedingungen zu 100,0 % (n = 212) negative Biomarker aufwies, gab es in der anderen Gruppe einen Anteil von 94,3 % (n = 83) mit negativem Tn-Wert, 30,7 % (n = 27) mit negativem und somit 69,3 % (n = 61) mit positivem Copeptin-Wert und 28,4 % (n = 25) mit beiden Markern unter dem Cut-Off. Der p-Wert betrug jeweils < 0,001 und der Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Copeptin-Konzentration war mit einem p-Wert von < 0,001 signifikant. Auch die Tn-Konzentration unterschied sich signifikant zwischen den beiden Gruppen (p = 0,032). Abbildung 19 und Tabelle 11 zeigen den Vergleich der Tn- und Copeptin-Konzentrationen in ng/l und pmol/l in beiden Gruppen.

	Einheit	Primäre Entlassung durch Rule-Out 70,7 % (n = 212)			Kein Rule-Out und Sekundäre Entlassung 29,3 % (n = 88)			p-Wert
		25. Per- zentile	Me- dian	75. Per- zentile	25. Per- zentile	Me- dian	75. Per- zentile	
Kreatinin	mg/dl	0,68	0,79	0,91	0,70	0,84	1,00	0,036
eGFR	ml/min/ 1,73 m ²	90	90	90	81	90	90	0,011
CRP	mg/dl	0,6	1,5	3,3	1,0	2,9	7,0	0,003
Hämoglobin	g/dl	13,2	14,1	14,9	13,0	14,3	15,1	0,521
Hämatokrit	l/l	0,380	0,410	0,440	0,39	0,420	0,440	0,265
Erythrozyten	/pl	4,4	4,7	5,1	4,4	4,9	5,3	0,376
Leukozyten	/nl	6,16	7,19	9,00	6,61	9,07	10,58	< 0,001
Thrombozyten	/nl	205,0	238,0	270,5	199,3	224,0	269,8	0,276
Natrium	mmol/l	138	140	141	138	140	141	0,760
Kalium	mmol/l	3,7	3,9	4,1	3,6	3,9	4,2	0,951
Glucose	mg/dl	98	107	121	99	110	133	0,243
Laktat	mg/dl	9,0	11,0	14,3	9,0	13,0	16,3	0,073

Tabelle 10 Werte der Routineparameter beider Gruppen

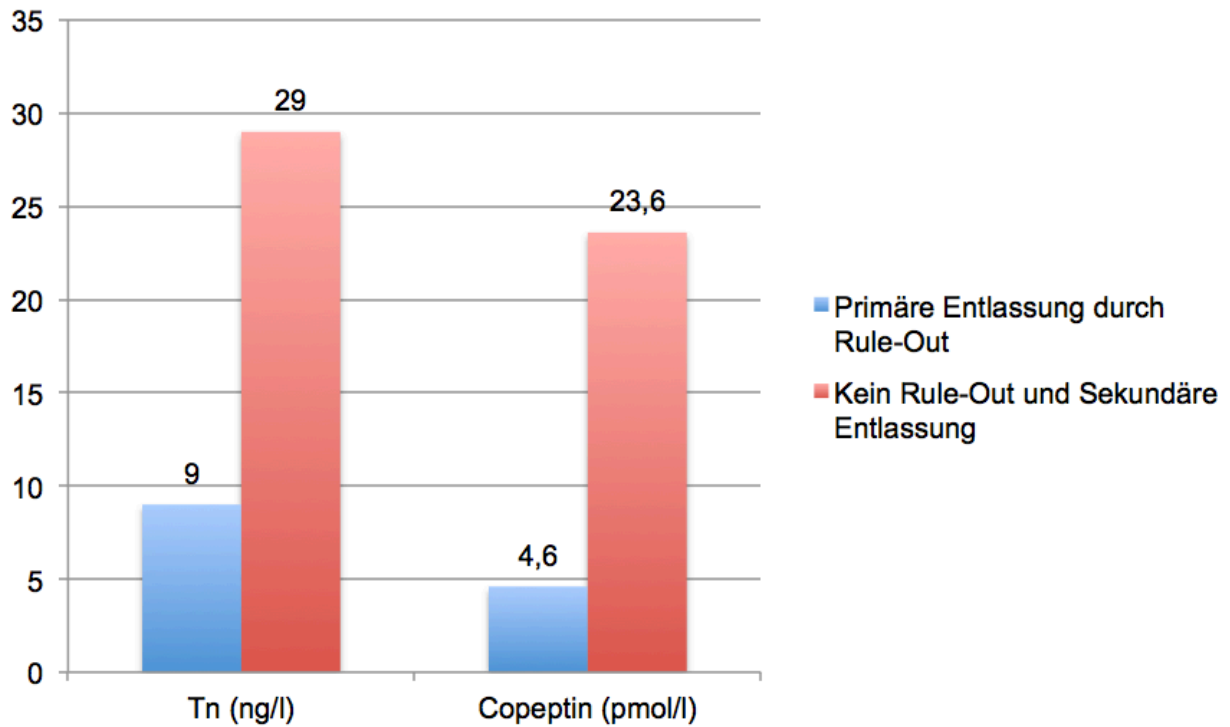


Abbildung 19 Tn- und Copeptin-Konzentrationen beider Gruppen (Mittelwerte)

		Primäre Entlassung durch Rule-Out 70,7 % (n = 212)	Kein Rule-Out und Sekundäre Entlassung 29,3 % (n = 88)	p-Wert
Tn	Median	10	10	0,032
	Min - Max	5 – 38	5 – 930	
	25. – 75. Perzentile	10 – 10	10 – 10	
	Mittelwert	9	29	
	Varianz	7,24	11830,69	
	Standardabweichung	2,69	108,77	
Copeptin	Median	4,2	12,6	< 0,001
	Min - Max	0,9 – 9,9	1,3 – 339,6	
	25. – 75. Perzentile	3,1 – 5,9	7,7 – 18,0	
	Mittelwert	4,6	23,6	
	Varianz	4,24	2052,42	
	Standardabweichung	2,06	45,30	

Tabelle 11 Kennwerte der Tn- und Copeptin-Konzentrationen beider Gruppen

3.2.4.4. Koronarangiographie

Patienten, die mit einem Rule-Out primär entlassen wurden, erhielten zu 0,0 % (n = 0) eine Koronarangiographie. Bei Patienten, die kein Rule-Out erhalten hatten und sekundär entlassen wurden, wurde zu 5,7 % (n = 5) eine solche Untersuchung durchgeführt. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war somit signifikant ($p = < 0,001$) und alle durchgeführten Koronarangiographien lagen in der Gruppe „Kein Rule-Out und Sekundäre Entlassung“.

3.2.4.5. Risikoeinschätzung

Die GRACE-Punktzahl beider Gruppen unterschied sich mit einem p-Wert von 0,005. Patienten aus der „Rule-Out-Gruppe“ hatten im Median eine Punktzahl von 67 Punkten mit Minimal- und Maximalwerten von 16 und 132 und 25. und 75. Perzentile von 52 und 80 Punkten. In der anderen Gruppe betrug der Median 76 Punkte bei Minimal- und Maximalwerten von 38 und 192 und 25. und 75. Perzentile von 52 und 112 Punkten.

3.2.5. Diagnosen

Die Diagnosen aus Notaufnahme und CPU unterschieden sich in beiden Gruppen signifikant ($p = < 0,001$) und sind in Abbildung 20 dargestellt.

3.2.6. Krankenhausaufnahmen

Aus der „Rule-Out-Gruppe“ wurden entsprechend dem Algorithmus 0,0 % (n = 0) der Patienten stationär an der Charité aufgenommen, während es in der anderen Gruppe 47,7 % (n = 42) waren. Der Unterschied in beiden Gruppen war somit signifikant (p-Wert = $< 0,001$).

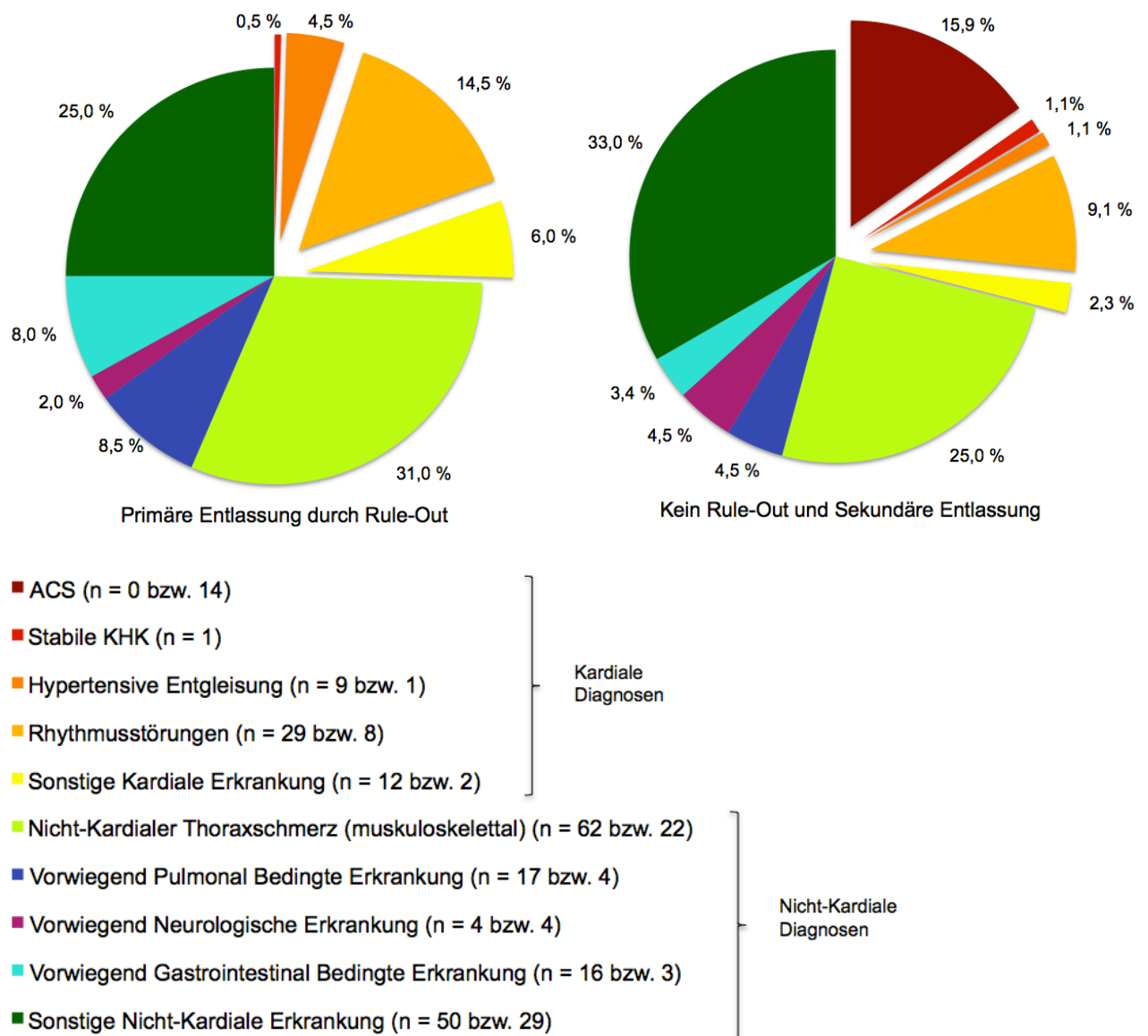


Abbildung 20 Diagnosen beider Gruppen aus der Notaufnahme oder CPU

3.2.7. Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer in der Notaufnahme oder CPU unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant ($p = 0,176$). Patienten mit Rule-Out wurden im Median nach 4 Stunden und 10 Minuten bei 25. und 75. Perzentile von 3 Stunden und 6 Minuten und 5 Stunden und 35 Minuten entlassen. Patienten ohne Rule-Out wurden im Median nach 4 Stunden und 35 Minuten bei 25. und 75. Perzentile von 3 Stunden und 18 Minuten und 7 Stunden und 15 Minuten aus der Notaufnahme oder CPU entlassen. Die gesamte Behandlungsdauer in vollen Tagen, die bei stationären Patienten auch deren Krankenhausaufenthalte einschließt, unterschied zwischen den beiden Gruppen

signifikant ($p = < 0,001$). In der „Rule-Out-Gruppe“ betrug die gesamte Behandlungsdauer im Median 0 Tage bei Minimal- und Maximalwerten von 0 Tagen und 25. und 75. Perzentile von 0 Tagen. In der anderen Gruppe betrugen Median, Minimalwert und 25. Perzentile zwar auch 0 Tage, aber Maximalwert und 75. Perzentile bei 17 Tagen und 1 Tag.

3.2.8. Weitere Aufenthalte

Die Kennzahlen zum ersten weiteren erfassten Aufenthalt für beide Gruppen sind der Tabelle 12 zu entnehmen. Die Diagnosen sind in Abbildung 21 dargestellt. Mit einem p-Wert von 0,027 unterschieden sie sich signifikant in beiden Gruppen. Von den Patienten mit der Diagnose ACS hatten 33,3 % ($n = 1$) eine IAP, 33,3 % ($n = 1$) einen NSTEMI und 33,3 % ($n = 1$) einen STEMI, also jeweils 2,1 % ($n = 1$) der Patienten mit sekundärer Entlassung und einem weiteren Aufenthalt. In der „Rule-Out-Gruppe“ hatten 29,7 % ($n = 63$) insgesamt mindestens zwei weitere Aufenthalte, während es in der anderen Gruppe 31,8 % ($n = 28$) waren. Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,719 allerdings nicht signifikant.

		Primäre Entlassung durch Rule-Out 70,7 % (n = 212)	Kein Rule-Out und Sekundäre Entlassung 29,3 % (n = 88)	p-Wert
Erneute Vorstellung		48,6 % (n = 103)	54,5 % (n = 48)	0,347
Copeptin-Messung		3,9 % (n = 4) von 103	8,3 % (n = 4) von 48	0,256
Tn-Messung		13,6 % (n = 14) von 103	25,0 % (n = 12) von 48	0,084
Copeptin- Wert	Median	4,6	10,2	0,043
	Min - Max	1,1 – 6,8	5,8 – 13,9	
	25. – 75. Perzentile	1,8 – 6,5	6,9 – 13,0	
Tn-Wert	Median	10	10	0,091
	Min - Max	5 – 14	5 – 341	
	25. – 75. Perzentile	10 – 10	10 – 27	
EKG		17,5 % (n = 18) von 103	29,2 % (n = 14) von 48	0,102
EKG-Auffälligkeiten		5,6 % (n = 1) von 18	50,0 % (n = 7) von 14	0,004

Tabelle 12 Kennzahlen beider Gruppen zum ersten weiteren erfassten Aufenthalt

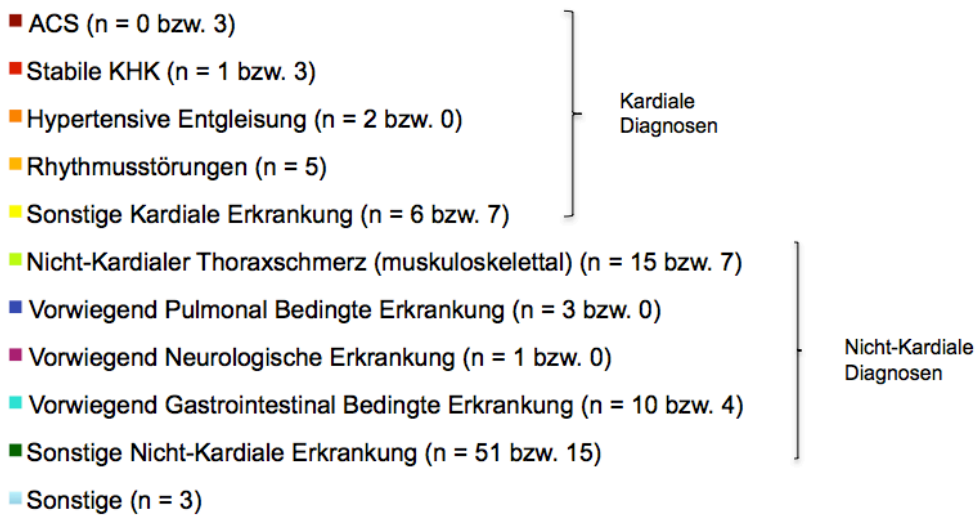
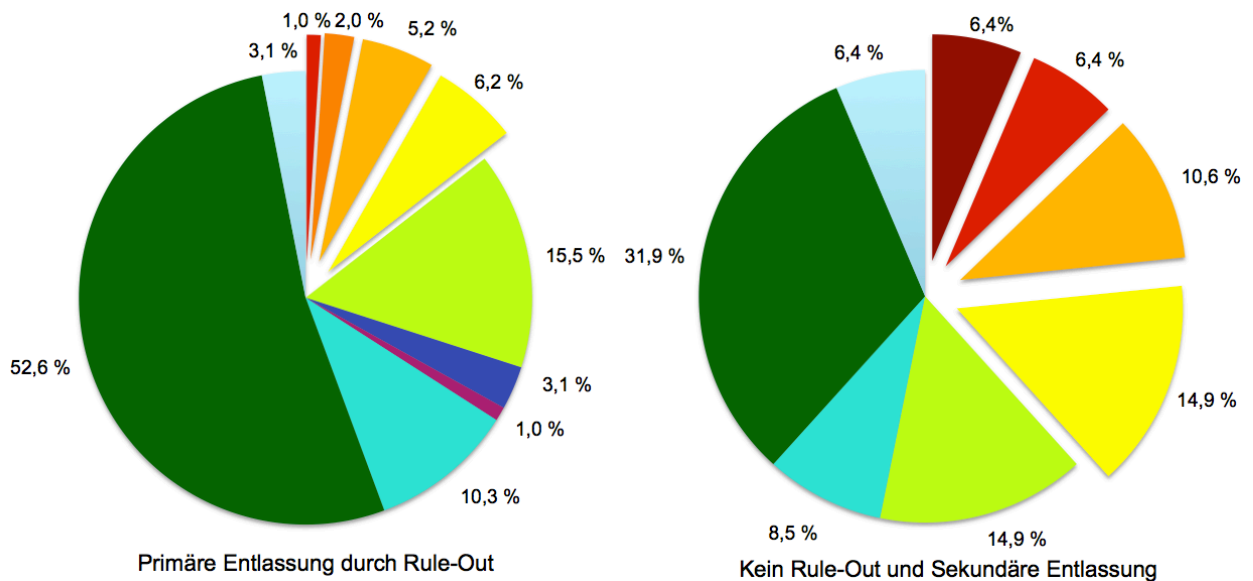


Abbildung 21 Diagnosen beider Gruppen beim ersten weiteren erfassten Aufenthalt

3.2.9. Mortalität

Die 30-Tages- und 3-Monats-Mortalität unterschied sich in den beiden Gruppen mit p-Werten von 0,120 und 0,118 nicht signifikant, obwohl in der „Rule-Out-Gruppe“ kein Patient nach 30 Tagen oder drei Monaten verstorben war, während in der anderen Gruppe sowohl nach 30 Tagen als auch nach drei Monaten ein Patient verstorben war. Somit betrug die Mortalität in der „Rule-Out-Gruppe“ nach 30 Tagen und drei Monaten 0,0 %. Patienten, die kein Rule-Out erhalten hatten und sekundär entlassen wurden, hatten eine 30-Tages- und eine 3-Monats-Mortalität von 1,1 %. Jedoch zeigte die 1-Jahres-Mortalität mit den Werten 0,0 % (n = 0) in der „Rule-Out-Gruppe“ und 2,4 % (n =

2) in der anderen Gruppe einen signifikanten Unterschied ($p = 0,026$). Die Ergebnisse zeigen also, dass von den Patienten, die ein Rule-Out erhalten hatten und primär entlassen wurden, innerhalb des Follow-Up-Zeitrahmens kein einziger verstorben war und von den Patienten, die kein Rule-Out erhalten hatten und sekundär entlassen wurden, insgesamt zwei Patienten nach einem Jahr verstorben waren.

3.3. Charakteristika der verstorbenen Patienten

3.3.1. Patient 1

Bei Patient Nummer 1 handelte es sich um eine Dame in der Altersgruppe von 75-80 Jahren, die bereits kurz zuvor einen Aufenthalt an der Charité hatte. Neben intensivmedizinischer Behandlung aufgrund eines hypertensiven Lungenödems und einer dekompensierten Herzinsuffizienz wurde auf Basis einer vorbekannten KHK eine PCI durchgeführt. Weiterhin war ein Akutes auf Chronisches Nierenversagen bei Nephrektomie aufgrund von Nierenzellkarzinom aufgetreten. Zwei Tage später stellte sich die Patientin erneut mit Luftnot vor. Gemäß der Kilip-Klassifikation wurde sie in Gruppe III eingestuft. Das EKG war nicht diagnostisch für ACS, jedoch lagen die initialen Copeptin- und Tn-Werte bei 39,2 pmol/l, 96 ng/l für hsTnT und 94 ng/l für TnT. Auch die zweite und dritte Messung nach acht bzw. 59 Stunden ergaben erhöhte Werte von 86 ng/l für TnT und 98 ng/l für hsTnT. Weitere auffällige Laborwerte waren Kreatinin (1,09 mg/dl), eGRF (49 ml/min/1,73 m²), CRP (68,1 mg/dl), Hämoglobin (9,4 g/dl), Leukozyten (10,77/nl) und Laktat (35,0 mg/dl). Das Röntgen-Thorax zeigte eine progrediente Stauung und die Echokardiographie eine linksventrikuläre Funktionsstörung. Mit 157 GRACE-Punkten und den Diagnosen „Akute Lungenstauung“ und „Akuter nichttraumatischer subendokardialer Infarkt“ wurde die Patientin auf die Normalstation aufgenommen. Als Hauptdiagnosen wurden „Progrediente Belastungsdyspnoe bei linksführender kardialer Dekompensation“ und „Hochgradig eingeschränkte systolische linksventrikuläre Funktion“ benannt. Die Patientin stellte sich 36 Tage nach Entlassung zur empfohlenen Schrittmacherimplantation vor, erhielt keine erneute Tn- oder Copeptin-Messung und hatte ein unauffälliges EKG. Aus dem Eintrag im Melderegister konnte entnommen werden, dass sie 105 Tage nach dem letzten Aufenthalt an der Charité verstorben war.

3.3.2. Patient 2

Patient Nummer 2 war ebenfalls weiblich, in der Altersgruppe von 65-70 Jahren und stellte sich mit Brustschmerz, Luftnot und Herzrasen vor. Vorbekannt waren eine Dyspnoe der Stufe III, ein Anal- und Mammakarzinom, ein Lymphom und Extrasystolen im Langzeit-EKG. Bei Aufnahme wurde die Patientin in Gruppe I der Kilip-Klassifikation eingestuft. Ihr EKG zeigte ST-Senkungen. Die erste Blutentnahme zeigte einen Copeptin-Wert von 171,0 pmol/l und einen TnT-Wert von 10 ng/l. Die zweite Messung nach vier Stunden ergab 69,0 pmol/l für Copeptin und 20 ng/l für hsTnT und die dritte nach sechs Stunden 13 ng/l für TnT. Weitere auffällige Laborparameter waren Kreatinin (1,20 mg/dl), Leukozyten (10,61/nl), Kalium (4,9 mmol/l), Glucose (194 mg/dl) und Laktat (30,0 mg/dl). In der Röntgen-Thorax-Untersuchung wurde ein Mantelpneumothorax vermutet, welcher jedoch durch die Kontrolluntersuchung ausgeschlossen werden konnte. Stattdessen wurden geringe Mengen an Pleuraerguss festgestellt. In der Notaufnahme hatte die Patientin die Arbeitsdiagnose „Sonstiger Pneumothorax“ erhalten und wurde bei vorliegenden Befunden und einer GRACE-Punktzahl von 167 auf die Überwachungsstation aufgenommen. Die Hauptdiagnosen waren „Ausschluss eines AMI“ und „Verdacht auf Intermittierende Tachykardie“. Anschließend wurde sie in ein anderes Krankenhaus verlegt. Anhand des Eintrags im Melderegister konnte festgestellt werden, dass die Patientin einen Tag danach verstorben war.

3.4. Charakteristika von Patienten mit „Over-Rule“

Von den 78,7 % (n = 236) aller Patienten, die dafür in Frage kamen, wurden 89,8 % (n = 212) mit Rule-Out entlassen. Somit erhielten 10,2 % (n = 24) der potentiellen Rule-Out-Patienten bzw. 8,0 % (n = 24) der gesamten Kohorte auf diese Art ein „Over-Rule“. Diese Patienten erhielten entweder eine serielle Blutentnahme (66,7 %; n = 16) oder wurden aus einem anderen Grund stationär aufgenommen (70,8 %; n = 17). Tabelle 13 zeigt einen Überblick einiger relevanter Unterschiede zwischen Patienten ohne Rule-Out trotz zutreffender Kriterien und Patienten mit Primärer Entlassung durch Rule-Out.

		Primäre Entlassung durch Rule-Out 70,7 % (n = 212)	Patienten mit „Over-Rule“ trotz zutreffender Kriterien 8,0 % (n = 24)	p-Wert
KHK		1,6 % (n = 3)	18,2 % (n = 4)	< 0,001
MI		0,0 % (n = 0)	9,1 % (n = 2)	< 0,001
EKG-Auffälligkeiten		3,8 % (n = 8)	17,4 % (n = 4)	0,005
Tn (ng/l)	positiv	0,0 % (n = 0)	0,0 % (n = 0)	-
	Median	10	10	0,060
	25. – 75. Perzentile	10 – 10	5 – 10	
Copeptin (pmol/l)	positiv	0,0 % (n = 0)	0,0 % (n = 0)	-
	Median	4,2	5,6	0,038
	25. – 75. Perzentile	3,1 – 5,9	3,6 – 7,5	
GRACE- Score	Median	67	81	0,007
	25. – 75. Perzentile	52 – 80	60 – 113	
ACS Notaufnahme		0,0 % (n = 0)	20,8 % (n = 5)	< 0,001
Krankenhausaufnahmen		0,0 % (n = 0)	70,8 % (n = 17)	< 0,001
Kardiale Diagnose 1. Weiterer Aufenthalt		14,4 % (n = 14) von 103	42,9 % (n = 6) von 14	0,010
ACS 1. Weiterer Aufenthalt		0,0 % (n = 0)	7,1 % (n = 1)	0,008
1-Jahres-Follow-Up		0,0 % (n = 0)	0,0 % (n = 0)	-

Tabelle 13 Übersicht relevanter Unterschiede von Patienten mit Primärer Entlassung durch Rule-Out und Patienten ohne Rule-Out trotz zutreffender Kriterien

Ein Anteil von 21,3 % (n = 64) der Patienten kam aufgrund von positiven Biomarkern oder einer GRACE-Punktzahl > 140 nicht für eine Primäre Entlassung durch Rule-Out in Frage. Trotzdem erhielt ein Teil dieser Patienten ein „Over-Rule“ (32,8 %; n = 21). Sie wurden entweder trotz laut Algorithmus widersprechender Kriterien entlassen (59,4 %; n = 38) oder erhielten keine serielle Blutentnahme (42,2 %; n = 27). Insgesamt waren dies 7,0 % (n = 21) der Kohorte. Ihre Unterschiede zur „Rule-Out-Gruppe“ sind in Tabelle 14 dargestellt.

		Primäre Entlassung durch Rule-Out 70,7 % (n = 212)	Patienten mit „Over- Rule“ trotz nicht zutreffender Kriterien 7,0 % (n = 21)	p-Wert
Beschwerde- beginn	< 3 Stunden	18,5 % (n = 29)	21,1 % (n = 4)	0,039
	3-6 Stunden	16,6 % (n = 26)	0,0 % (n = 0)	
	6-12 Stunden	11,5 % (n = 18)	31,6 % (n = 6)	
	> 12 Stunden	53,5 % (n = 84)	47,4 % (n = 9)	
Kilip- Klassifikation	I	100,0 % (n = 201)	95,2 % (n = 20)	0,002
	II	0,0 % (n = 0)	4,8 % (n = 1)	
Tn (ng/l)	positiv	0,0 % (n = 0)	0,0 % (n = 0)	-
	Median	10	10	0,429
	25. – 75. Perzentile	10 – 10	10 – 10	
Copeptin (pmol/l)	positiv	0,0 % (n = 0)	94,5 % (n = 21)	< 0,001
	Median	4,2	14,7	< 0,001
	25. – 75. Perzentile	3,1 – 5,9	12,5 – 18,3	
ACS Notaufnahme		0,0 % (n = 0)	0,0 % (n = 0)	-
Krankenhausaufnahmen		0,0 % (n = 0)	0,0 % (n = 0)	-
ACS 1. Weiterer Aufenthalt		0,0 % (n = 0)	0,0 % (n = 0)	-
1-Jahres-Follow-Up		0,0 % (n = 0)	0,0 % (n = 0)	-

Tabelle 14 Übersicht relevanter Unterschiede von Patienten mit Primärer Entlassung durch Rule-Out und Patienten mit „Over-Rule“ trotz nicht zutreffender Kriterien (Entlassung bei fehlenden Kriterien)

Somit erhielten insgesamt 15,0 % (n = 45) aller Patienten der Kohorte ein „Over-Rule“, davon 53,3 % (n = 24) aufgrund von stationärer Aufnahme oder serieller Blutentnahme trotz zutreffender Kriterien für das Rule-Out laut Algorithmus und 46,7 % (n = 21) ohne stationäre Aufnahme oder zeitliche ausgedehnte serielle Blutentnahme trotz widersprechender Kriterien für ein Rule-Out laut Algorithmus.

3.5. Patienten mit Copeptin-Messung ohne Verdacht auf Akutes Koronarsyndrom

Von den insgesamt 622 Patienten, die im Zeitraum vom 01.01. bis zum 02.06.2015 am CVK eine Copeptin-Messung und einen -Wert erhalten hatten und im HIS auffindbar waren, wurden 2,6 % (n = 16) bereits vor der Datenerhebung aus der Studie ausgeschlossen, da ihre Leitsymptome oder Vorstellungsgründe keinen Anhalt zum Verdacht auf ein ACS gaben. Bis auf den Verkehrsunfall (12,5 %; n = 2) kam jede Kategorie nur einmal vor (6,3 %; n = 1). Sie sind in Tabelle 15 aufgeführt.

Leitsymptome / Vorstellungsgründe		
Polytrauma (n = 1)	Schüttelfrost, Zittern (n = 1)	Verkehrsunfall (n = 2)
Kopfschmerzen, Sehstörung (n = 1)	Nykturie (n = 1)	Vigilanzminderung (n = 1)
Husten nach Zigarettenrauchen (n = 1)	Nierentransplantation (n = 1)	Optikushyperplasie (n = 1)
Schmerzen im Fuß, Verdacht auf pAVK (n = 1)	Bewusstseinsstörung, Schizophrenie (n = 1)	Syndrom der Inadäquaten ADH-Sekretion (n = 1)
Schmerzen beim Husten, Knochenschmerz (n = 1)	Hyperkapnie, Amyotrophe Lateralsklerose (n = 1)	Husten, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen (n = 1)

Tabelle 15 Vorstellungsgründe von Patienten mit Copeptin-Messung ohne Verdacht auf ACS

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung und Bewertung

Basierend auf den folgenden Hauptaussagen konnte die vorliegende Arbeit die Sicherheit und die Effizienz des Algorithmus zum frühen Ausschluss eines AMI bei Patienten mit Verdacht auf ACS unter klinischen Routinebedingungen bestätigen:

1. Fast drei Viertel aller Patienten mit Verdacht auf ACS und niedrigem bis mittlerem Risikoprofil konnten nach Rule-Out eines AMI mittels kombinierter Messung des initialen Tn- und Copeptin-Wertes entlassen werden.
2. Diese Patienten wiesen weniger Vorerkrankungen und ein geringeres Risikoprofil auf, zeigten weniger Auffälligkeiten in der Diagnostik und erhielten in der Notaufnahme seltener eine kardiale Diagnose als Patienten, die kein Rule-Out erhalten hatten und sekundär entlassen wurden.
3. Kein Patient in der „Rule-Out-Gruppe“ erhielt in der Notaufnahme die Diagnose ACS, während es in der anderen Gruppe 15,9 % waren.
4. Patienten mit Rule-Out hatten eine kürzere Behandlungsdauer.
5. Sie stellten sich insgesamt seltener und mit weniger kardialen Diagnosen und abermals keinem ACS wiederholt im Hause vor.
6. Die 1-Jahres-Mortalität war mit 0,0 % unter Patienten mit Rule-Out geringer als in der anderen Patientengruppe (2,4 %).

4.2. Vergleichbarkeit der Population

4.2.1. Alter

Im Vergleich zu anderen Arbeiten zum prognostischen oder diagnostischen Nutzen von Copeptin untersuchte die vorliegende Arbeit eine deutlich jüngere Patientenkohorte mit einem medianen Alter von 43 Jahren. Bisherige Studien bezogen sich auf Populationen, deren durchschnittliches Alter von 53-81 Jahren reichte [30, 33, 38, 52, 53, 61-106]. Die geringsten Altersdurchschnitte von 53 und 54 Jahren kamen in zwei Studien von Collinson et al. vor [85, 101]. Eine Reihe von Kriterien wie z.B. ein diagnostisches EKG, eine bekannte KHK, ernste nicht-koronare Pathologien und

andere Komorbiditäten, die eine Krankenhausaufnahme notwendig machten, führten vermutlich zum Ausschluss der älteren Patienten [85, 101]. Eine besonders alte Population mit einem Median von 80 Jahren wurde in der Studie von Nickel et al. untersucht, jedoch bezog sich diese auf Patienten, die sich nicht mit Verdacht auf ein ACS, sondern mit unspezifischen Beschwerden in der Notaufnahme vorstellten [93]. Das hohe mediane Alter von 81 Jahren in der Studie von Bahrmann et al., die sich nur auf ältere Patienten bezog, erklärt sich durch den Ausschluss von Patienten unter einem Alter von 70 Jahren [83]. Die Hauptursache für das niedrige Alter der Population der BIC-19-Studie war höchstwahrscheinlich, dass am CVK bei Patienten jeglichen Alters und mit allen möglichen Beschwerden, die ein ACS vermuten lassen, ein AMI-Ausschluss mittels Algorithmus stattfindet und all diese Patienten ohne weitere Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen wurden.

4.2.2. Geschlecht

Der Anteil männlicher Patienten schwankte in bisherigen Studien von 35-78 %, wobei die Studie von Nickel et al. mit nur 35 % Männern herausstach [30, 33, 38, 52, 53, 61-106]. Dieser geringe Anteil männlicher Teilnehmer erklärt sich durch ein medianes Studienalter von 80 Jahren und die geringere allgemeine Lebenserwartung von Männern im Vergleich zu Frauen [93, 107]. Auch die BIC-19-Studie hatte mit 49 % Männern einen deutlich geringeren Anteil, als bisherige Studien. Ursache hierfür sind vermutlich ebenso die Auswahlkriterien der Studienkohorte. Während die BIC-19-Studie sich auf alle Patienten mit Verdacht auf ACS bezog, wurden bei bisherigen Studien zum Teil auch nur Patienten mit AMI eingeschlossen, die gemäß der bekannten Risikofaktoren auch häufiger ein männliches Geschlecht aufwiesen [2, 52, 92, 95, 104, 105].

4.2.3. Einschlusskriterien

Die meisten bisherigen Studien zum prognostischen und diagnostischen Nutzen von Copeptin schlossen, wie auch die BIC-19-Studie, Patienten mit Verdacht auf ACS oder AMI aufgrund von Beschwerden wie Brustschmerz ein [30, 32, 33, 38, 61-64, 67-82, 84-88, 90, 91, 98-103]. Die Studien von Khan, Kelly, Voors, Gu und Narayan et al. bezogen sich nur auf Patienten mit AMI [52, 92, 95, 104, 105]. Mellbin et al.

untersuchten nur Patienten mit Diabetes Mellitus Typ II und Verdacht auf AMI und weitere Studien befassten sich mit Patienten mit dem Leitsymptom Dyspnoe oder unspezifischen Beschwerden [93, 94, 96, 97, 106]. Außerdem wurden in anderen Studien Patienten nach der Herzkatheteruntersuchung und anderen Eingriffen oder auch nicht-selektiert alle nicht-chirurgischen Patienten über einem Alter von 70 Jahren rekrutiert [53, 66, 83, 89]. Während für die vorliegende Studie alle Patienten ab 18 Jahren mit Verdacht auf ACS und kombinierter Messung von Tn und Copeptin ohne weitere Ausschlusskriterien rekrutiert wurden, gab es in bisherigen Studien häufig Ausschlusskriterien wie z.B. stattgehabtes Trauma, Eingriffe in der letzten Zeit oder Niereninsuffizienz [33, 55, 63, 67, 69, 73, 76, 78, 82-84, 86-88, 90, 92, 94, 96-98, 100, 102]. Die unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien erklären die Heterogenität der Patienten und die unterschiedlichen Ergebnisse verschiedener Studien. Hinsichtlich bestimmter Aspekte herausstechende Studien werden im Folgenden jeweils genauer betrachtet.

4.2.4. Zeitpunkt des Symptombeginns

Die meisten Studien untersuchten Patienten mit Symptombeginn innerhalb der letzten 12 Stunden vor Präsentation bzw. vor Blutentnahme [38, 62, 63, 67-69, 71-73, 76, 84-88, 92, 100, 101]. Andere Arbeiten bezogen sich auf Patienten mit Symptombeginn innerhalb der letzten 6, 8 oder 24 Stunden oder machten wie auch die BIC-19-Studie keine gesonderte Vorgabe [30, 33, 53, 61, 64-66, 70, 74, 75, 77-83, 90-99, 102, 103, 106]. Die Dauer von Symptombeginn bis zur Blutentnahme ist jedoch sehr relevant, da sich die Konzentrationen der untersuchten Biomarker Tn und Copeptin dynamisch verändern und somit zu verschiedenen Messzeitpunkten sehr unterschiedliche Werte aufweisen können [33, 38, 53]. Auf diese Weise könnte die unterschiedliche Dauer von Symptombeginn bis zur Blutentnahme unterschiedliche Werte für die untersuchten Biomarker erklären. Auffällig waren die extrem späten Messzeitpunkte von 10 bzw. 3-5 Tagen nach Symptombeginn in den Studien von Voors, Khan und Kelly et al. [52, 104, 105]. Darin wurde jedoch nur der prognostische und nicht der diagnostische Wert von Copeptin nach stattgehabtem AMI untersucht [52, 104, 105]. Zuletzt sollte die Arbeit von Vorlat et al. mit sehr kurzer Zeitspanne von 90 Minuten bis zur Biomarkertestung erwähnt werden, wobei hier jedoch die Symptome durch PCI induziert wurden [89].

4.2.5. Vorerkrankungen und Risikoprofil

Patienten, die in bisherigen Studien untersucht wurden, hatten insgesamt mehr Vorerkrankungen als Patienten der BIC-19-Studie. Der prozentuale Anteil reichte von 12-50 % mit KHK, 5-33 % mit AMI, 4-31 % mit Niereninsuffizienz, 10-34 % mit COPD / Asthma, 5-24 % mit Stroke, 3-19 % mit pAVK und 2-74 % Herzinsuffizienz, wobei diese Zahlen sehr hohe Ausreißerwerte aus der Studie von Bahrmann et al. zu nicht-selektierten Patienten ab 70 Jahren einbeziehen [30, 33, 38, 52, 53, 63-70, 72-75, 77-92, 94-98, 100-102, 104, 105]. Das Risikoprofil der BIC-19-Patienten ist weitgehend mit dem anderer Studien mit prozentualen Anteilen von 9-50 % für die Familienanamnese, 32-84 % für den Arteriellen Hypertonus, 11-64 % für Zigarettenrauchen, 8-39 % für Diabetes Mellitus und 17-74 % für Hypercholesterinämie vergleichbar [30, 33, 38, 52, 53, 63-70, 72-75, 77-92, 94-98, 100-102, 104, 105]. Lediglich der Anteil an Patienten mit Arteriellen Hypertonus und Hypercholesterinämie lag deutlich unter dem in anderen Arbeiten, was möglicherweise in einer inkonsistenten Dokumentation der Risikofaktoren im HIS begründet ist, da diese häufig nicht vollständig erfasst wurden.

4.2.6. GRACE-Score

Ein Risiko-Score wurde in vielen Studien zum prognostischen und diagnostischen Wert von Copeptin leider nicht erhoben, sodass der Vergleich nur eingeschränkt möglich ist und neben dem GRACE-Score zum Teil auch andere Scores betrachtet werden müssen. Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass Patienten aus der BIC-19-Studie mit einer medianen GRACE-Punktzahl von 67 und Minimal- und Maximalwerten von 16 bis 192 Punkten deutlich unter den Werten anderer Arbeiten lagen. Patienten aus Studien, die Werte zum GRACE-Score angegeben hatten, wiesen Mediane von 92 bis 113 mit Minimal- und Maximalwerten von 7 bis 214 und Mittelwerte von 80 bis 122 Punkten auf [30, 63, 71, 75, 77, 87, 95, 98]. Der Anteil an Patienten mit Werten > 140 Punkten reichte von 2 bis 13 % [63, 71, 98]. Die Studie von Bahrmann et al. mit einem Mittelwert von 161 Punkten kann abermals als Ausreißer betrachtet werden, da ältere Patienten tendenziell auch eine höhere GRACE-Punktzahl aufweisen [83]. Patienten aus Studien, die den TIMI-Score erfasst hatten, hatten einen Median von 1-4, einen Mittelwert von 2 und zu 47 bis 89 % ein niedriges Risiko, zu 10 bis 20 % ein mittleres Risiko und zu 33 % ein hohes Risiko [30, 64, 65, 78-80, 95]. Patienten aus Studien, die den Framingham

Risk Score erfasst hatten, wiesen zu 63 % ein niedriges Risiko und zu 22 % ein mittleres Risiko auf [78]. Manche Studien erfassten auch den Emergency Severity Index (ESI) (2,3 % Stufe 2 und 97,7 % Stufe 3), einen medianen Charlson Comorbidity Index (CCI) von 2, einen medianen Katz Activities of Daily Living (Katz ADL) von 6 mit 43 % unter einem Wert von 6, eine Visual Analog Scale (VAS) (zu 61,4 % mit 0-5 %, zu 24,4 % mit 5-25 % und zu 14,3 % mit 25-100%) oder einen medianen Chest Pain Score von 5 [64, 74, 93]. Wiederum kann mit den unterschiedlichen Einschlusskriterien und Altersgruppen der Studien argumentiert werden, die je nach Konditionen zu einer höheren Punktzahl auf verschiedenen Risiko-Scores führen können.

4.3. Vergleichbarkeit des Vorgehens

4.3.1. Verwendete Biomarker und Testverfahren

Die Vergleichbarkeit verschiedener Arbeiten untereinander und mit der vorliegenden Studie wird weiterhin durch die Testung unterschiedlicher Biomarker und die Verwendung unterschiedlicher Testverfahren eingeschränkt. Natürlich wurde in allen Arbeiten Copeptin getestet, jedoch wurden weiterhin je nach Studie unter anderem Messwerte für TnT, TnI, NT-proBNP, BNP, Insulin-Wachstumsfaktor-bindendes Protein-1 (IGFBP-1), Peroxiredoxin-4 (Prx4) Myoglobin, CK-MB, und H-FABP (zum Teil auch mit POCT-Messung) erhoben. Verwendet wurden verschiedene konventionelle, sensitive, medium-sensitive, hochsensitive und ultrasensitive Tests mit unterschiedlichem LOD. Auffällig waren ein besonders niedriges LOD von 0,3 pmol/l für Copeptin in der Studie von Kelly et al. und ein besonders hohes LOD von 5 pmol/l in den Arbeiten von Charpentier, von Haehling und Sukul et al. [66, 73, 84, 102, 104]. Häufiger auftretende Werte für das LOD waren 0,4 pmol/l, 4,8 pmol/l und 0,9 pmol/l [30, 33, 38, 61, 62, 64, 65, 67-72, 74, 75, 77-81, 83, 85-88, 90-93, 95-101, 106]. Auch die BIC-19-Studie verwendete einen Copeptin-Test mit dem LOD 0,9 pmol/l, der eine hohe Genauigkeit und auch die Identifizierung besonders niedriger Werte ermöglichte. Für die Tn-Tests lagen ebenfalls verschiedene Werte für das LOD vor und auch diese können Grund für unterschiedliche Ergebnisse sein.

4.3.2. Cut-Off

Besonders bedeutsam jedoch ist die Verwendung unterschiedlicher Cut-Offs für Copeptin. Dabei sollte zwischen Studien, die den prognostischen Nutzen von Copeptin untersuchten und Studien, die den diagnostischen Nutzen betrachteten, unterschieden werden. Die Studien von Khan, Kelly, Voors, Narayan und von Haehling et al., die sich auf den weiteren Verlauf von AMI- oder KHK-Patienten fokussierten, stellten fest, dass Patienten mit Copeptin-Werten $> 7 / 6,31 / 7,9 / 21,6$ und $25,9$ pmol/l ein höheres Risiko für ein negatives Outcome oder eine höhere Mortalität hatten [52, 66, 95, 104, 105]. Für Dyspnoe-Patienten oder Patienten mit unspezifischen Beschwerden wurde in den Studien von Potocki, Nickel, Peacock und Maisel et al. ein höheres bzw. das höchste Risiko für einen negativen Verlauf oder eine höhere bzw. die höchste Mortalität ab einem höheren Cut-Off von $59, 54,2, 57$ bzw. im Bereich von 31 bis $446,7$ pmol/l festgestellt [93, 94, 96, 97]. Studien zum diagnostischen Nutzen untersuchten teilweise mehrere Werte, um einen optimalen Cut-Off für Copeptin zum Ausschluss eines AMI festzustellen. Die Werte schwankten zwischen 9 und 25 pmol/l [33, 38, 73, 92]. Reichlin et al. bestimmten in ihrer Arbeit einen optimalen Cut-Off von 14 pmol/l, während Keller et al. den günstigsten Wert bei $9,8$ pmol/l festlegten [33, 38]. Giavarina et al. berechneten die höchste Sensitivität und Spezifität für einen Cut-Off von $28,5$ pmol/l [61]. Kararkas et al. entschieden sich für den Cut-Off von $7,38$ pmol/l und bei Gu et al. war die Sensitivität für einen Cut-Off von $18,9$ pmol/l am höchsten [78, 92]. Charpentier, Chenevier-Gobeaux, Ray, Eggers, Sebbane und Vorlat et al. bestimmten $7, 12, 10,7$ bzw. $13,11$ pmol/l als günstigste Werte für den Cut-Off [73, 76, 79, 81, 89]. Studien, die bereits vorher einen bestimmten Cut-Off für das Rule-Out vorschrieben, wählten Copeptin-Werte von $9, 10, 10,4, 12, 13, 14, 14,1$ und $18,9$ pmol/l [30, 62-65, 67-69, 71, 72, 74, 75, 77, 80, 82-84, 86-88, 90, 91, 98, 100, 102, 103]. Die BIC-19-Studie mit einem festgelegten Copeptin-Cut-Off von 10 pmol/l befindet sich somit im unteren Mittelfeld. Niedrigere Cut-Off-Werte erhöhen zwar die Sicherheit des Rule-Out-Verfahrens und senken die Wahrscheinlichkeit, dass ein AMI fälschlicherweise ausgeschlossen wird, jedoch muss dabei auch die steigende Anzahl der falsch positiven Ergebnisse bedacht werden, die den Algorithmus dann wiederum ineffektiv machen könnte. Weiterhin spielt auch der festgelegte Cut-Off für Tn eine große Rolle für das Rule-Out eines AMI und wirkt sich maßgeblich auf die Ergebnisse aus.

4.3.3. Messzeitpunkte

Nicht zuletzt sollten auch die Messzeitpunkte der Biomarker vergleichend betrachtet werden, da die Konzentrationen, wie bereits erwähnt, im Zeitverlauf steigen oder sinken und somit ebenfalls zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können. Die spätesten Messungen wurden in den Studien von Khan, Kelly und Voors et al. 3-5 Tage nach Symptombeginn durchgeführt [52, 104, 105]. Entsprechend des fallenden Profils war die Copeptin-Konzentration mit Werten von 6,0 bis 14,0 pmol/l trotz stattgehabtem AMI im Vergleich zu Arbeiten mit früheren Messungen nicht sehr stark erhöht [52, 104, 105]. Jedoch war das Ziel dieser Studien auch nicht, den diagnostischen Nutzen von Copeptin beim frühen Rule-Out zu untersuchen, sondern den prognostischen Nutzen im weiteren Verlauf [52, 104, 105]. Bis auf Karakas, Narayan und Hernández-Romero et al., die Blutentnahmen erst innerhalb von 4 / 24 / 48 Stunden nach Vorstellung durchführten, wurde die Testung in allen anderen Studien, wie auch in der BIC-19-Studie, zum Zeitpunkt 0 Stunden nach Vorstellung durchgeführt [78, 80, 95]. Vermutlich erhielten Narayan et al. aus diesem Grund der späten Blutentnahme niedrige Copeptin-Werte von 7,9 pmol/l, obwohl sie nur AMI-Patienten eingeschlossen hatten und wählten auch deshalb einen entsprechend niedrigen Cut-Off [95].

4.4. Vergleich der Ergebnisse

4.4.1. Effizienz des Rule-Out-Algorithmus

Der Anteil an Patienten, die den jeweiligen Kriterien entsprachen und mittels Algorithmus ein Rule-Out erhielten oder erhalten hätten, schwankte in bisherigen Studien von 31,7 % in der Studie von Lotze et al. und 71,9 % in der Studie von Karakas et al., wobei einige dieser Studien mit dem Algorithmus ein NSTEMI ausschließen wollten und nicht wie die BIC-19-Studie einen AMI [30, 33, 38, 62, 64, 71, 73, 74, 78, 90, 91, 98]. Jedoch auch bei getrennter Betrachtung weichen die Werte stark voneinander ab, wofür es vermutlich mehrere mögliche Gründe gibt. Die Studie von Karakas et al. untersuchte eine Population mit besonders niedrigen Copeptin-Konzentrationen von 6,9 pmol/l unter Patienten mit IAP, 7,4 pmol/l mit AMI und 4,6 pmol/l unter den übrigen Patienten. Dadurch wäre trotz des niedrigen Cut-Off-Wertes von 7,38 pmol/l ein großer Anteil von 71,9 % der Patienten für das Rule-Out in

Frage gekommen [78]. Die Studie von Lotze et al. hingegen wies mit 15,7 pmol/l eine sehr hohe Copeptin-Konzentration in der Gesamtkohorte auf, die bereits über dem gewählten Cut-Off von 14 pmol/l lag, womit der größte Teil der Patienten kein Rule-Out erhalten konnte [90]. Auch Afzali et al. konnten bei einer Copeptin-Konzentration von 20,8 pmol/l und einem Cut-Off von 14 pmol/l nur bei 32,6 % aller Patienten einen AMI ausschließen [98]. Die BIC-19-Studie liegt mit einem Anteil von 70,7 % an Rule-Out-Patienten somit weit über den meisten bisherigen Arbeiten. Auch dies ist anhand der insgesamt niedrigen Copeptin-Konzentration der Gesamtkohorte von 5,1 pmol/l und einem Cut-Off von 10,0 pmol/l zu erklären.

4.4.2. Copeptin-Konzentration

Die initialen Copeptin-Konzentrationen der in bisherigen Studien untersuchten Patienten umfassten eine Spanne von 6,7 – 24,0 pmol/l, wobei der hohe Wert von 24,0 pmol/l in der Studie von Bahrmann et al., dadurch zustande kam, dass nur Patienten über 70 Jahren mit höheren Copeptin-Werten eingeschlossen wurden [33, 68, 71, 72, 74, 75, 77, 83, 84, 86, 90, 98, 99, 102]. Insgesamt zeichnet sich ab, dass Patienten mit AMI (7,4 – 30,4 pmol/l), NSTEMI (5,5 – 85,6 pmol/l) und STEMI (5,5 – 75,4 pmol/l) höhere Konzentrationen aufwiesen, als Patienten ohne AMI (6,5 – 12,2 pmol/l) und ohne NSTEMI (7,6 – 21,0 pmol/l) [33, 38, 62, 65, 68, 72-79, 82-84, 86, 87, 90, 98, 102]. Patienten mit ACS (10,7 – 16,0 pmol/l) hatten höhere Werte als Patienten mit anderen (inklusive kardialer) Diagnosen (4,6 – 16,0 pmol/l) und nicht-kardialen Diagnosen (5,4 – 10,4 pmol/l) [33, 38, 62, 73, 75-78, 90, 91, 102]. Interessant ist allerdings, dass Patienten mit IAP (5,1 – 14,0 pmol/l) niedrigere Copeptin-Werte aufwiesen als Patienten mit ACS und zum Teil sogar geringere Werte aufwiesen als Patienten mit anderen Diagnosen [33, 38, 62, 73, 75, 76, 78, 82, 90, 102]. Dies war in manchen Arbeiten auch der Grund für die mangelnde Trennschärfe des Algorithmus zwischen Patienten mit und ohne ACS. Für Patienten mit IAP (-1,3 – 2,3 pmol/l) und ACS (-1,5 – 4,0 pmol/l) gegenüber Patienten mit anderen Diagnosen wurden somit auch die geringsten oder sogar negative Differenzen in der Copeptin-Konzentration gefunden [33, 38, 62, 75, 76, 78, 90, 91, 102]. Trotzdem konnten auch die Studien mit den höchsten negativen Differenzen für IAP und ACS versus andere Diagnosen einen zusätzlichen Nutzen von Copeptin zum Rule-Out eines ACS oder zumindest eines AMI bestätigen [76, 91]. Allgemein schwankten die Copeptin-Differenzen zwischen 2,8 und 22,1 pmol/l für AMI

versus anderen Diagnosen, zwischen -1,0 und 73,4 pmol/l für NSTEMI versus anderen Diagnosen und zwischen -0,6 und 40,9 pmol/l für STEMI versus nicht-kardialen Diagnosen [33, 38, 62, 65, 68, 72-74, 76, 78, 79, 83, 84, 86, 87, 90, 98, 102]. Dabei traten die geringsten oder negativen Differenzen in Studien auf, die eher gegen die Sicherheit des Algorithmus argumentierten [78, 87]. Ein niedrigerer Cut-Off verbessert zwar die Identifizierung von Patienten, die z.B. bei IAP niedrige Copeptin-Werte, aber trotzdem ein ACS haben, und erhöht somit die Sensitivität. Dies geht jedoch auf Kosten der Spezifität, da dann mehr Patienten, die kein ACS haben und aus anderen Gründen höhere Copeptin-Konzentrationen aufweisen, kein Rule-Out erhalten.

4.4.3. Sicherheit des Rule-Out-Algorithmus

4.4.3.1. Sensitivität

Die Sicherheit des Rule-Out-Algorithmus ist laut aktueller Studienlage umstritten und wird in verschiedenen Arbeiten mit ebenfalls schwankenden Werten für die Sensitivität, Spezifität, NPV und Positiven Prädiktiven Wert (Positive Predictive Value = PPV) bestätigt, aber auch widerlegt. Er ist jedoch der bisher einzige diagnostische Rule-Out-Algorithmus zum Ausschluss eines AMI bei Patienten mit Verdacht auf ein ACS, dessen Sicherheit und Effizienz bereits in einer randomisierten kontrollierten Interventionsstudie gezeigt werden konnte. Für eine kombinierte Messung von Copeptin und Tn bei Präsentation zum Rule-Out eines AMI, NSTEMIs oder NSTEMI-ACS wurde eine Sensitivität mit Werten von 12,5 % in der Studie von Duchenne et al. bis hin zu 100,0 % in den Arbeiten von Lotze, Charpentier, Sukul, und Ricci et al. festgestellt [33, 38, 61-65, 68, 71-79, 81, 83-88, 90, 91, 98, 99, 101-103]. Obwohl Duchenne et al. eine Spezifität von 74,5 % und einen NPV von 90,9 % fanden, wurde nur ein Patient von acht mit der Diagnose NSTEMI mit einem Copeptin-Wert über dem Cut-Off von 12 pmol/l, der im Vergleich mit anderen Studien eher hoch angesetzt ist, richtig identifiziert [87]. Dies war der einzige Patient mit einem Wert über dem Cut-Off und insgesamt gab es keinen statistischen Unterschied zwischen den Copeptin-Konzentrationen bei Patienten mit NSTEMI (5,5 pmol/l) und anderen Patienten (6,5 pmol/l) [87]. Dies führte offensichtlich dazu, dass Patienten mit NSTEMI und niedrigem Copeptin-Wert nicht erkannt werden konnten. Im Unterschied zur BIC-19-Studie, bei der das Tn-Ergebnis Entscheidungskriterium für ein Rule-Out ist, schlossen Duchenne et al. nur Patienten

mit negativem Tn bei Präsentation ein, womit der Anteil an Patienten entfällt, deren Ereignis durch ein positives Tn bei Präsentation richtig identifiziert wird und damit auch Sensitivität und PPV niedriger sind [87]. Weiterhin umfasste die Studie von Duchenne et al. nur 102 Patienten, von denen nur acht die Diagnose NSTEMI erhielten [87]. Diese Anzahl ist für eine solche Berechnung deutlich zu gering. Schließlich kann noch argumentiert werden, dass nach aktuellem Stand kein Rule-Out ohne klinische Beurteilung durchgeführt wird und 50,0 % der NSTEMI-Patienten mit KHK oder AMI in der Vorgeschichte und weiteren Vorerkrankungen und Risikofaktoren wohl kaum ohne weiteres entlassen worden wären [87]. Eine weitere Arbeit von Karakas et al., die den zusätzlichen Nutzen von Copeptin beim Rule-Out von AMI anzweifelt, fand abermals hohe Werte für den NPV (93,5 %) und die Spezifität (74,3 %), aber eine niedrige Sensitivität (51,4 %) und einen niedrigen PPV (17,5 %) [78]. Wiederum wurden nur Patienten mit negativem Tn eingeschlossen (73). Patienten mit AMI (7,4 pmol/l), IAP (6,9 pmol/l) und anderen Diagnosen (4,6 pmol/l), die insgesamt nicht oder nur knapp über dem festgelegten Cut-Off vom 7,38 pmol/l lagen, zeigten abermals keine signifikanten Unterschiede in der Copeptin-Konzentration [78]. An dieser Studie muss jedoch kritisiert werden, dass Patienten mit Symptombeginn innerhalb der letzten 24 Stunden eingeschlossen wurden und die Blutentnahme erst 4,3 Stunden nach Präsentation stattfand, weshalb selbst Patienten, die sich mit Symptombeginn innerhalb der letzten 4 Stunden vorstellten, eine vergleichsweise niedrige Copeptin-Konzentration von nur 8,0 pmol/l aufwiesen [78]. Weitere Limitationen dieser Arbeit sind die geringe Anzahl von 366 Patienten, von denen nur 35 ein ACS und nur acht einen AMI erlitten [78]. 27 der ACS-Diagnosen erhielten IAP-Patienten, die eine niedrigere Copeptin-Konzentration aufwiesen, wodurch das Ergebnis verfälscht wird [78].

4.4.3.2. Spezifität

Die Spezifität war mit Werten von 34,9 % bei Lotze et al. bis hin zu 82,0 % bei Sukul et al. grundsätzlich geringer als die Sensitivität, wobei Sukul et al. dieses Ergebnis auch nur für die Subgruppe der frühvorstelligen Patienten fanden [33, 38, 61-65, 68, 71-79, 81, 83-88, 90, 91, 98, 99, 101-103].

4.4.3.3. Negativer Prädiktiver Wert

Der NPV schwankte von 82,6 % bei Meune et al. bis hin zu 100,0 % in den Arbeiten von Lotze, Bahrmann, Sukul, Ricci und Searle et al., wobei Sukul et al. dieses Ergebnis abermals nur für die Subgruppe der frühvorstelligen Patienten fanden [33, 38, 62, 63, 65, 68, 71-79, 81-88, 90, 91, 98, 99, 101-103]. Der niedrige NPV bei Meune et al. kam vermutlich nur aufgrund der geringen Patientenzahl und des Testverfahrens von Copeptin zustande, welches mit einem LOD von 4,8 pmol/l nicht sehr sensitiv war [91]. Trotz der vergleichsweise niedrigen Werte konnten die Autoren einen zusätzlichen Nutzen von Copeptin feststellen [91]. Eggers et al. hingegen bestritten mit Werten von 85,9 %, 62,5 %, 89,0 % und 55,8 % für Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV, dass die Kombination von Copeptin und hsTnT die Diagnosestellung eines NSTEMI verbessert [99]. Diese hatte im Vergleich zur alleinigen Messung von hsTnT (Sensitivität 78,9 %, Spezifität 74,6 %, NPV 86,5 %, PPV 63,1 %) zwar eine niedrigere Spezifität und einen niedrigeren PPV, aber Sensitivität und NPV waren doch deutlich höher, womit die Schlussfolgerung kritisch zu betrachten ist [99]. Trotz der Werte 95,8 %, 57,7 %, 98,8 % und 27,8 % für Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV beschrieben auch Searle et al. in ihrer Gesamtkohorte nur einen geringen zusätzlichen Nutzen von Copeptin beim Rule-Out von AMI, jedoch erreichten sie bei der Analyse einer Subgruppe an Patienten mit GRACE-Punktzahl < 108 einen NPV von 100,0 % und zogen den Algorithmus für Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko somit in Betracht [77].

4.4.3.4. Positiver Prädiktiver Wert

In bisherigen Studien wurden extrem unterschiedliche Angaben zum PPV gemacht. Die Spanne reicht von 4,0 % bei Duchenne et al. bis hin zu 76,5 % bei Meune et al. [33, 38, 62-65, 68, 71-79, 81, 83, 84, 86-88, 90, 91, 98, 99, 101-103]. Auch Chenevier-Gobeaux et al. berechneten mit 10,0 % einen sehr niedrigen PPV für die kombinierte Messung von Copeptin und TnI für die Diagnosestellung eines NSTEMI bei Patienten unter 70 Jahren und gaben auch für ältere Patienten keine Empfehlung für das Rule-Out mittels dieser Markerkombination, obwohl diese bei Patienten über 70 Jahren eine Sensitivität von 93,0 % erreichte und somit der alleinigen Testung von TnI überlegen war [65].

4.4.4. Diagnosen

Im Vergleich zu anderen Studien (9,6 bis 54,5 %) erhielten Patienten in der BIC-19-Studie (4,9 %) in der Notaufnahme oder CPU deutlich seltener die Diagnose ACS [33, 38, 62, 63, 65, 68, 72-75, 77, 78, 81-83, 87, 88, 90, 91, 99, 102, 103]. Sie hatten nur zu 3,1 % eine IAP und nur zu 1,4 % einen AMI, während es in anderen Studien 2,1 % bis 32,1 % mit IAP und 7,8 bis 46,5 % mit AMI oder NSTEMI waren [33, 38, 63-65, 68, 71-77, 79, 81-88, 90, 91, 98, 99, 101-103]. Dies ist ein großer Kritikpunkt, der in den Limitationen genauer diskutiert wird. Leider machten nur wenige Studien getrennte Angaben zu den Diagnosen in den jeweiligen Gruppen „Rule-Out“ versus „Kein Rule-Out“ bzw. „Positive Marker“ versus „Negative Marker“. Hier schneidet die BIC-19-Studie mit 0,0 % ACS-Patienten in der „Rule-Out-Gruppe“ und 15,9 % in der anderen Gruppe deutlich besser ab. Auch Thelin und Möckel et al. fanden ein geringeres Auftreten von ACS in der „Rule-Out-Gruppe“ bzw. in der Gruppe der Patienten mit negativem Copeptin-Wert (9,0 % und 19,6 %), als in der jeweils anderen Gruppe (26,0 % und 28,5 %) [30, 75]. Besonders auffällig war das Ergebnis bei Ricci et al., in deren Arbeit 0,0 % der Patienten mit negativem Tn- und Copeptin-Wert, 12,8 % mit positivem Copeptin-, aber negativem Tn-Wert, 90,0 % mit negativem Copeptin-, aber positivem Tn-Wert und 93,3 % der Patienten mit positivem Tn- und Copeptin-Wert die Diagnose NSTEMI erhielten [64]. Bohyn et al., die einer Kombinationsmessung von hsTnT und Copeptin bei einer Sensitivität von 90 % und 4,6 % diagnostizierten ACS bei Patienten unter dem Cut-Off eher kritisch gegenüber stehen, bestätigen jedoch den zusätzlichen Nutzen dieser kombinierten Testung bei Patienten mit einer GRACE-Punktzahl < 108 [103]. Mit Einbindung des GRACE-Score in den Algorithmus konnte die Anzahl der ACS-Diagnosen weiter auf 1,1 % reduziert werden [103].

4.4.5. Behandlungsdauer

Es werden in bisherigen Studien kaum Angaben zur Behandlungsdauer der Patienten gemacht. Allein Möckel et al. gaben eine mediane Aufenthaltsdauer von insgesamt 5 Stunden für alle Patienten an, die an Tag null oder eins entlassen wurden [30]. In der Kontrollgruppe betrug die Behandlungsdauer 7 Stunden, während es unter Patienten, die mit dem neuen Algorithmus behandelt wurden, nur 4 Stunden waren [30]. Von diesen verweilten Patienten mit negativem Copeptin 4 Stunden und mit positivem

Copeptin 7 Stunden [30]. Durch Möckel et al. konnte die Verkürzung der Aufenthaltsdauer durch den neuen Algorithmus somit noch deutlicher gezeigt werden, als in der BIC-19-Studie, wo „Rule-Out-Patienten“ 4 Stunden und 10 Minuten in der Notaufnahme blieben, während andere Patienten 4 Stunden und 35 Minuten verweilen mussten. Llorens et al. machten in ihrer Arbeit zwar keine Angabe zur Behandlungsdauer, untersuchten aber die Fragestellung, ob durch eine zusätzliche Copeptin-Messung bei Patienten mit negativem initialen Tn und unauffälligem EKG die serielle Tn-Messung und somit 6 Stunden eingespart werden können [86]. Sie fanden die besten Ergebnisse für die Sensitivität (65,4 %), Spezifität (66,5 %), den PPV (18,7 %) und NPV (94,2 %) bei einem Cut-Off von 17,0 pmol/l, welche für ein sicheres Rule-Out jedoch nicht als ausreichend betrachtet wurden [86]. Im Unterschied zur BIC-19-Studie untersuchten Llorens et al. Patienten mit initial negativem Tn und unauffälligem EKG, wodurch bereits vorher ein Teil der Patienten ausgeschlossen wird, die mittels Algorithmus identifiziert werden könnten [86]. Zwar ist die Copeptin-Konzentration in der gesamten Kohorte mäßig (12,1 pmol/l) und bei NSTEMI-Patienten deutlich (29,1 pmol/l) erhöht und sollte selbst bei dem sehr hoch angesetzten optimalen Cut-Off von 17 pmol/l eine ausreichende Trennschärfe ermöglichen, jedoch war der Symptombeginn aller Patienten innerhalb der letzten zwölf Stunden [86]. Entsprechend der Dynamik können Copeptin-Werte in diesem Zeitraum bereits deutlich gesunken sein und die Ergebnisse verfälscht haben [86]. Erstaunlich ist jedoch die Aussage von Llorens et al., dass der NPV (97,8 %) stieg, wenn nur Patienten mit Symptombeginn zwischen sechs und zwölf Stunden betrachtet wurden, was den Erkenntnissen aus vielen anderen Studien und dem typischen Verlauf der Tn- und Copeptin-Konzentrationen widerspricht [86].

4.4.6. Mortalität

Die Gesamtmortalität in bisherigen Studien zeigte wiederum unterschiedliche Ergebnisse. Sie schwankte von 0,2 % bei Möckel et al. bis zu 10,0 % in den Arbeiten von Potocki und Bahrmann et al., wobei Potocki et al. Patienten mit Verdacht auf AMI bei vorbestehender KHK und Bahrmann et al. Patienten > 70 Jahre einschlossen, die eine Risikogruppe darstellen [30, 63, 65, 72-75, 77, 83-85, 87, 98]. Es ist anzumerken, dass sich die Follow-Up-Zeitpunkte in den Studien unterschieden. Im Vergleich hatten Patienten der BIC-19-Studie mit 0,7 % eine niedrige Mortalität. Wie auch die BIC-19-

Studie mit 0,0 % in der „Rule-Out-Gruppe“ und 2,4 % in der anderen Gruppe, konnten viele Arbeiten zeigen, dass Patienten mit positivem Copeptin eine höhere Mortalität aufwiesen (4,0-100,0 %) als Patienten, die aufgrund negativer Werte ein Rule-Out erhielten (0,0-3,2 %) [72, 75, 77, 87]. Möckel et al. konnten sogar bestätigen, dass Patienten, die gemäß Algorithmus behandelt wurden, mit 0,0 % sowohl für Copeptin-negative als auch Copeptin-positive Patienten eine niedrigere Mortalität aufwiesen, als Patienten, die nach dem Standardverfahren behandelt wurden (0,3 % und 1,2 %) [30]. Sie zeigten damit bereits vor der BIC-19-Studie, dass eine kombinierte Messung von Tn und Copeptin bei Präsentation zum sicheren Ausschluss eines AMI dem Standardverfahren nicht unterlegen ist. Das Ziel, die Ergebnisse dieser Studie zu validieren und belegen, wurde somit erfolgreich erfüllt und die Sicherheit und Effizienz des Algorithmus kann mit der BIC-19-Studie abermals bestätigt werden.

4.5. Limitationen

Als erster Kritikpunkt ist anzumerken, dass es sich bei dieser Arbeit um eine monozentrische Studie innerhalb eines relativ kurzen Zeitraumes von weniger als drei Monaten handelt. Jedoch ist die hohe Patientenzahl von $n = 300$ positiv hervorzuheben, die belegt, dass das Verfahren Teil der Routine ist. Eine weitere Schwäche der Studie ist das nachträgliche Herausfiltern von Informationen aus Primärdaten, die mitunter unzureichend oder fehlerhaft dokumentiert wurden oder keinen Aufschluss auf eine konsistente Patientengeschichte geben können. Um die Datenerhebung zu standardisieren, erfolgte die Datenerfassung für diese Arbeit nach präziser Vorgabe durch eine SOP. Unbekannte und fehlende Informationen wurden durch die Berechnung gültiger Prozente berücksichtigt. Im Zusammenhang der nachträglichen Erhebung von Daten ist jedoch auch das Einschlusskriterium „Verdacht auf ACS“ problematisch, da auch hier erst im Nachhinein festgelegt wurde, bei welchen Patienten die Copeptin-Messung vermutlich aufgrund ACS-typischer Symptome zum Ausschluss eines AMI durchgeführt wurde. Durch diese mutwillige Einteilung können eventuell auch Patienten mit anderem Schwerpunkt eingeschlossen worden sein, bei denen nicht vorrangig der neue Algorithmus zum Rule-Out eines AMI durchgeführt wurde. Dies kann die Ergebnisse möglicherweise verfälscht haben, spiegelt jedoch die Realität der Anwendung des Algorithmus wider. Zudem gibt es bisher wenige andere Indikationen für eine kombinierte Messung von Copeptin und Tn und die Einteilung der Patienten

erfolgte mittels erfahrener Expertenmeinung. Kritisch zu betrachten ist allerdings, dass bei über der Hälfte der Patienten der Symptombeginn mehr als zwölf Stunden vor Aufnahme lag. In mehreren Arbeiten wurde gezeigt, dass sich der Algorithmus besonders bei frühvorstelligen Patienten eignet. Andererseits wird die Vorstellung des Patienten oftmals durch eine neue oder sich verschlechternde Episode von Symptomen getriggert und die Angabe der Symptombdauer kann hier irreführend sein. Obwohl die untersuchte Patientenkohorte nicht optimal für diese Studie erscheint, konnte die Hypothese jedoch trotzdem bestätigt und die Sicherheit des Algorithmus sogar für spätvorstelligen Patienten gezeigt werden. Umstritten ist weiterhin die Verwendung von POCT-Tests. In der vorliegenden Arbeit wurde Tn bei den meisten Patienten auf diese Art gemessen, während Kritiker eher die konsistente Anwendung der genaueren hochsensitiven Testverfahren empfehlen würden. Der Vorteil von POCT-Messungen ist jedoch das besonders schnelle Testergebnis, welches mittels rascher Entscheidungsfindung ebenfalls den Patientenverlauf optimieren kann. Bedenklich ist außerdem, dass bei 3,0 % (n = 10) aller 300 Patienten mit Verdacht auf ein ACS kein EKG vorlag. Die meisten dieser zehn Patienten wurden entweder verlegt oder sind vor ärztlichem Kontakt gegangen oder gegen ärztlichen Rat entlassen worden. Ein weiterer Kritikpunkt ist das niedrige Risikoprofil der untersuchten Patientenkohorte, welches sich durch die niedrige mediane GRACE-Punktzahl von nur 67 Punkten und die niedrige Anzahl von nur drei Patienten mit der Enddiagnose AMI ausdrückt. Dabei wird argumentiert, dass der Algorithmus bei Patienten mit geringem Risiko besonders gut funktionieren müsse und seine Sicherheit durch die niedrige Zahl an Ereignissen nur vorgetäuscht wird. Es kann jedoch dagegen gehalten werden, dass dieser Algorithmus ohnehin nur für Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko konzipiert ist und nur Patienten ein Rule-Out erhalten dürfen, die von Beginn an eine eher geringe Wahrscheinlichkeit haben, einen AMI zu erleiden. Bedauerlich ist außerdem, dass bei stationären Patienten nicht die Uhrzeit der Entlassung erfasst wurde. Somit konnte nicht die genaue Behandlungsdauer dieser Patienten in Stunden, sondern nur in vollen Tagen berechnet werden. Durch Betrachtung der Behandlungsdauer einschließlich stationärer Aufenthalte in Stunden hätte man einen viel größeren Unterschied zwischen beiden Gruppen finden und die Effizienz des Algorithmus noch deutlicher hervorheben können. Abschließend sollte noch angemerkt werden, dass nicht bei allen Patienten ein Follow-Up durchgeführt werden konnte, die Anzahl dieser Patienten aber sehr gering war.

4.6. Schlussfolgerungen und Ausblick

Die vorliegende Studie wurde auf Basis vielversprechender Ergebnisse früherer Arbeiten zum schnellen Ausschluss eines AMI durchgeführt. Seit Validierung des Algorithmus zum frühen Rule-Out eines AMI bei Patienten mit Verdacht auf ACS und niedrigem bis mittlerem Risiko mittels einmaliger kombinierter Testung des initialen Tn- und Copeptin-Wertes bei Präsentation durch die randomisierte kontrollierte Interventionsstudie BIC-8, bestanden wachsendes Interesse und die Notwendigkeit, dessen Sicherheit und Effizienz bei Anwendung unter klinischen Routinebedingungen zu überprüfen und belegen. Mit der vorliegenden BIC-19-Substudie konnte gezeigt werden, dass der Rule-Out-Algorithmus den sicheren Ausschluss eines AMI bei Patienten mit Verdacht auf ACS mittels kombinierter Tn- und Copeptin-Testung bei Vorstellung ermöglicht. Die Arbeit belegt weiterhin, dass durch den Algorithmus für fast drei Viertel aller Patienten mit Verdacht auf ACS die Aufenthaltsdauer verkürzt und somit der klinische Ablauf in Notaufnahme und CPU optimiert und effizienter gemacht werden kann. Die weitere Anwendung und Verbreitung der untersuchten Strategie zum Rule-Out eines AMI ist somit gerechtfertigt und in größerem Umfang anzustreben. Im Rahmen der großen ProCORE BIC-19-Studie haben bereits 17 andere Studienzentren Daten erfasst, um die vorliegenden Ergebnisse auch international und für andere klinische Settings bestätigen zu können.

Literaturverzeichnis

1. Baer, F.M., S. Rosenkranz, Koronare Herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom, in Klinische Kardiologie, Erdmann, E., Editor. 8th ed. 2011, Springer: Heidelberg, Germany. p. 13-72.
2. Herold, G., Innere Medizin. 2015, Köln, Germany: Gerd Herold.
3. Roffi, M., C. Patrono, J.P. Collet, C. Mueller, M. Valgimigli, F. Andreotti, J.J. Bax, M.A. Borger, C. Brotons, D.P. Chew, B. Gencer, G. Hasenfuss, K. Kjeldsen, P. Lancellotti, U. Landmesser, J. Mehilli, D. Mukherjee, R.F. Storey, S. Windecker, H. Baumgartner, O. Gaemperli, S. Achenbach, S. Agewall, L. Badimon, C. Baigent, H. Bueno, R. Bugiardini, S. Carerj, F. Casselman, T. Cuisset, C. Erol, D. Fitzsimons, M. Halle, C. Hamm, D. Hildick-Smith, K. Huber, E. Iliodromitis, S. James, B.S. Lewis, G.Y. Lip, M.F. Piepoli, D. Richter, T. Rosemann, U. Sechtem, P.G. Steg, C. Vrints, J. Luis Zamorano, and Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC), 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2016. 37(3): p. 267-315.
4. Thygesen, K., J.S. Alpert, A.S. Jaffe, M.L. Simoons, B.R. Chaitman, H.D. White, Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, K. Thygesen, J.S. Alpert, H.D. White, A.S. Jaffe, H.A. Katus, F.S. Apple, B. Lindahl, D.A. Morrow, B.A. Chaitman, P.M. Clemmensen, P. Johanson, H. Hod, R. Underwood, J.J. Bax, R.O. Bonow, F. Pinto, R.J. Gibbons, K.A. Fox, D. Atar, L.K. Newby, M. Galvani, C.W. Hamm, B.F. Uretsky, P.G. Steg, W. Wijns, J.P. Bassand, P. Menasche, J. Ravkilde, E.M. Ohman, E.M. Antman, L.C. Wallentin, P.W. Armstrong, M.L. Simoons, J.L. Januzzi, M.S. Nieminen, M. Gheorghiade, G. Filippatos, R.V. Luepker, S.P. Fortmann, W.D. Rosamond, D. Levy, D. Wood, S.C. Smith, D. Hu, J.L. Lopez-Sendon, R.M. Robertson, D. Weaver, M. Tendera, A.A. Bove, A.N. Parkhomenko, E.J. Vasilieva, S. Mendis, and ESC Committee for Practice Guidelines, Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2012. 33(20): p. 2551-67.

5. Arastéh, K., H.W. Baenkler, C. Bieber, R. Brandt, T. Chatterjee, T. Dill, T. Ditting, W. Eich, S. Ernst, D. Fritze, H.S. Fießl, J.M. Hahn, C.W. Hamm, J. Harenberg, J.H. Hengstmann, W. Herzog, T. Hofmann, A. Holstege, K. Huck, J. Kähler, M. Keller, D. Klingmüller, R. Köster, S. Kowol, K.H. Kuck, B. Löwe, N. Loßnitzer, A. Matzdorff, T. Müller-Tasch, C. Nienaber, C. Nikendei, J. Pausch, M. Petzsch, W. Rösch, N. Sauer, J. Schäfer, H. Scherbaum, B. Schlehofer, M. Schmidt, H. Schneider, A. Schuchert, M. Schwab, H.U. Schweikert, H. Stern, H. Stocker, A. Teschner, C. Träder, K.H. Usadel, R. Veelken, R. Voll, P. Wahl, E. Wißner, A. Zastrow, S. Zeuzem, R. Ziegler, S. Zipfe, Akutes Koronarsyndrom: instabile Angina pectoris und Myokardinfarkt, in Duale Reihe Innere Medizin, Bob, A., K. Bob, Editors. 3rd ed. 2013, Thieme: Stuttgart, Germany. p. 79-91.
6. Bassand, J.P., C.W. Hamm, D. Ardissino, E. Boersma, A. Budaj, F. Fernandez-Aviles, K.A. Fox, D. Hasdai, E.M. Ohman, L. Wallentin, and W. Wijns, Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2007. 28(13): p. 1598-660.
7. Die 10 häufigsten Herz-Kreislauf-Erkrankungen insgesamt. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt. 2015 [cited 2016 October 7]; Available from: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Kranken_haeuser/Tabellen/HerzKreislaufInsgesamt.html.
8. Die 10 häufigsten Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt. 2014 [cited 2016 October 10]; Available from: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesur_sachen/Tabellen/HerzKreislaufErkrankungen.html.
9. The top 10 causes of death. Genf: World Health Organization. 2014 [cited 2016 October 7]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
10. Forster, T., Krankheitskostenrechnung für Deutschland. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt. 2004 [cited 2016 October 7]; Available from: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/WirtschaftStatistik/Gesundheitswesen/Krankheitskosten.pdf;jsessionid=7B59DD9C0663AB985727B1B768C89B4C.cae2?__blob=publicationFile.
11. OECD (2013), "Mortality following acute myocardial infarction (AMI)", in *Health at a Glance 2013: OECD Indicators*, OECD Publishing, Paris.
12. Libby, P., Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 2002. 420(6917): p. 868-74.

13. Libby, P. and P. Theroux, Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*, 2005. 111(25): p. 3481-8.
14. Hamm, C.W., J.P. Bassand, S. Agewall, J. Bax, E. Boersma, H. Bueno, P. Caso, D. Dudek, S. Gielen, K. Huber, M. Ohman, M.C. Petrie, F. Sonntag, M.S. Uva, R.F. Storey, W. Wijns, D. Zahger, and ESC Committee for Practice Guidelines, 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): p. 2999-3054.
15. Steg, P.G., S.K. James, D. Atar, L.P. Badano, C. Blomstrom-Lundqvist, M.A. Borger, C. Di Mario, K. Dickstein, G. Ducrocq, F. Fernandez-Aviles, A.H. Gershlick, P. Giannuzzi, S. Halvorsen, K. Huber, P. Juni, A. Kastrati, J. Knuuti, M.J. Lenzen, K.W. Mahaffey, M. Valgimigli, A. van 't Hof, P. Widimsky, and D. Zahger, ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012. 33(20): p. 2569-619.
16. Eggers, K.M., J. Oldgren, A. Nordenskjold, and B. Lindahl, 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): p. 574-81.
17. Lindahl, B., H. Toss, A. Siegbahn, P. Venge, and L. Wallentin, Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*, 2000. 343(16): p. 1139-47.
18. James, S.K., B. Lindahl, A. Siegbahn, M. Stridsberg, P. Venge, P. Armstrong, E.S. Barnathan, R. Califf, E.J. Topol, M.L. Simoons, and L. Wallentin, N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*, 2003. 108(3): p. 275-81.
19. Al Suwaidi, J., D.N. Reddan, K. Williams, K.S. Pieper, R.A. Harrington, R.M. Califf, C.B. Granger, E.M. Ohman, D.R. Holmes, Jr., Gusto-IIb, Gusto-III, PURSUIT, and PARAGON-A Investigators, Prognostic implications of

- abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2002. 106(8): p. 974-80.
20. Masoudi, F.A., M.E. Plomondon, D.J. Magid, A. Sales, and J.S. Rumsfeld, Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J*, 2004. 147(4): p. 623-9.
 21. Jernberg, T., B. Lindahl, S. James, A. Larsson, L.O. Hansson, and L. Wallentin, Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*, 2004. 110(16): p. 2342-8.
 22. Meune, C., R. Twerenbold, B. Drexler, C. Balmelli, C. Wolf, P. Haaf, T. Reichlin, A. Irfan, M. Reiter, C. Zellweger, J. Meissner, C. Stelzig, M. Freese, I. Capodarve, and C. Mueller, Midregional pro-A-type natriuretic peptide for diagnosis and prognosis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2012. 109(8): p. 1117-23.
 23. Linke, W.A., G. Pfitzer, Kontraktionsmechanismen, in *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, Schmidt, R.F., F. Lang, G. Thews, Editors. 29th ed. 2005, Springer: Heidelberg, Germany. p. 117-143.
 24. Acute Cardiovascular Care Association of the European Society of, C., K. Thygesen, A. Jaffe, F. Apple, M. Mockel, P. Venge, M. Plebani, C. deFillipi, B. Frye, A. Wallseth, and V. Lindenau Stokfisch, Excellence in acute cardiac care: an overview of the seminar proceedings. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2014. 3(1 Suppl): p. 1-16.
 25. White, H.D., Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol*, 2011. 57(24): p. 2406-8.
 26. Jaffe, A.S., L. Babuin, and F.S. Apple, Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 48(1): p. 1-11.
 27. Thygesen, K., J. Mair, E. Giannitsis, C. Mueller, B. Lindahl, S. Blankenberg, K. Huber, M. Plebani, L.M. Biasucci, M. Tubaro, P. Collinson, P. Venge, Y. Hasin, M. Galvani, W. Koenig, C. Hamm, J.S. Alpert, H. Katus, A.S. Jaffe, and Study Group on Biomarkers in Cardiology of ESC Working Group on Acute Cardiac Care, How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*, 2012. 33(18): p. 2252-7.
 28. Otsuka, T., T. Kawada, C. Ibuki, and Y. Seino, Association between high-sensitivity cardiac troponin T levels and the predicted cardiovascular risk in

- middle-aged men without overt cardiovascular disease. *Am Heart J*, 2010. 159(6): p. 972-8.
29. Leite, L., R. Baptista, J. Leitaó, J. Cochicho, F. Breda, L. Elvas, I. Fonseca, A. Carvalho, and J.N. Costa, Chest pain in the emergency department: risk stratification with Manchester triage system and HEART score. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015. 15: p. 48.
 30. Mockel, M., J. Searle, C. Hamm, A. Slagman, S. Blankenberg, K. Huber, H. Katus, C. Liebetrau, C. Müller, R. Müller, P. Peitsmeyer, J. von Recum, M. Tajsic, J.O. Vollert, and E. Giannitsis, Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J*, 2015. 36(6): p. 369-76.
 31. Mockel, M., J. Searle, R. Müller, A. Slagman, H. Storchmann, P. Oestereich, W. Wyrwich, A. Ale-Abaei, J.O. Vollert, M. Koch, and R. Somasundaram, Chief complaints in medical emergencies: do they relate to underlying disease and outcome? The Charite Emergency Medicine Study (CHARITEM). *Eur J Emerg Med*, 2013. 20(2): p. 103-8.
 32. Mockel, M. and J. Searle, Copeptin-marker of acute myocardial infarction. *Curr Atheroscler Rep*, 2014. 16(7): p. 421.
 33. Keller, T., S. Tzikas, T. Zeller, E. Czyz, L. Lillpopp, F.M. Ojeda, A. Roth, C. Bickel, S. Baldus, C.R. Sinning, P.S. Wild, E. Lubos, D. Peetz, J. Kunde, O. Hartmann, A. Bergmann, F. Post, K.J. Lackner, S. Genth-Zotz, V. Nicaud, L. Tiret, T.F. Munzel, and S. Blankenberg, Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 55(19): p. 2096-106.
 34. Alpert, J.S., K. Thygesen, E. Antman, and J.P. Bassand, Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2000. 36(3): p. 959-69.
 35. Hamm, C.W., B.U. Goldmann, C. Heeschen, G. Kreymann, J. Berger, and T. Meinertz, 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): p. 1648-53.
 36. Wu, A.H., F.S. Apple, W.B. Gibler, R.L. Jesse, M.M. Warshaw, and R. Valdes, Jr., National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice:

- recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem*, 1999. 45(7): p. 1104-21.
37. Reichlin, T., W. Hochholzer, S. Bassetti, S. Steuer, C. Stelzig, S. Hartwiger, S. Biedert, N. Schaub, C. Buerge, M. Potocki, M. Noveanu, T. Breidhardt, R. Twerenbold, K. Winkler, R. Bingisser, and C. Mueller, Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*, 2009. 361(9): p. 858-67.
 38. Reichlin, T., W. Hochholzer, C. Stelzig, K. Laule, H. Freidank, N.G. Morgenthaler, A. Bergmann, M. Potocki, M. Noveanu, T. Breidhardt, A. Christ, T. Boldanova, R. Merki, N. Schaub, R. Bingisser, M. Christ, and C. Mueller, Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 54(1): p. 60-8.
 39. Reichlin, T., C. Schindler, B. Drexler, R. Twerenbold, M. Reiter, C. Zellweger, B. Moehring, R. Ziller, R. Hoeller, M. Rubini Gimenez, P. Haaf, M. Potocki, K. Wildi, C. Balmelli, M. Freese, C. Stelzig, H. Freidank, S. Osswald, and C. Mueller, One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med*, 2012. 172(16): p. 1211-8.
 40. Bandstein, N., R. Ljung, M. Johansson, and M.J. Holzmann, Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 63(23): p. 2569-78.
 41. Body, R., S. Carley, G. McDowell, A.S. Jaffe, M. France, K. Cruickshank, C. Wibberley, M. Nuttall, and K. Mackway-Jones, Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol*, 2011. 58(13): p. 1332-9.
 42. Vafaie, M., A. Slagman, M. Mockel, C. Hamm, K. Huber, C. Muller, J.O. Vollert, S. Blankenberg, H.A. Katus, C. Liebetrau, E. Giannitsis, and J. Searle, Prognostic Value of Undetectable hs Troponin T in Suspected Acute Coronary Syndrome. *Am J Med*, 2016. 129(3): p. 274-82 e2.
 43. Carlton, E.W., L. Cullen, M. Than, J. Gamble, A. Khattab, and K. Greaves, A novel diagnostic protocol to identify patients suitable for discharge after a single high-sensitivity troponin. *Heart*, 2015. 101(13): p. 1041-6.
 44. Shalaby, S.M., A.S. El-Shal, A. Shoukry, M.H. Khedr, and N. Abdelraheim, Serum miRNA-499 and miRNA-210: A potential role in early diagnosis of acute coronary syndrome. *IUBMB Life*, 2016. 68(8): p. 673-82.

45. Young, J.M., J.W. Pickering, P.M. George, S.J. Aldous, J. Wallace, C.M. Frampton, R.W. Troughton, M.A. Richards, J.H. Greenslade, L. Cullen, and M.P. Than, Heart Fatty Acid Binding Protein and cardiac troponin: development of an optimal rule-out strategy for acute myocardial infarction. *BMC Emerg Med*, 2016. 16(1): p. 34.
46. Morgenthaler, N.G., B. Muller, J. Struck, A. Bergmann, H. Redl, and M. Christ-Crain, Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock*, 2007. 28(2): p. 219-26.
47. Land, H., G. Schutz, H. Schmale, and D. Richter, Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature*, 1982. 295(5847): p. 299-303.
48. Itoi, K., Y.Q. Jiang, Y. Iwasaki, and S.J. Watson, Regulatory mechanisms of corticotropin-releasing hormone and vasopressin gene expression in the hypothalamus. *J Neuroendocrinol*, 2004. 16(4): p. 348-55.
49. Lang, F., F. Verrey, Hormone, in *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, Schmidt, R.F., F. Lang, G. Thews, Editors. 29th ed. 2005, Springer: Heidelberg, Germany. p. 460-489.
50. Struck, J., N.G. Morgenthaler, and A. Bergmann, Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides*, 2005. 26(12): p. 2500-4.
51. Morgenthaler, N.G., J. Struck, C. Alonso, and A. Bergmann, Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem*, 2006. 52(1): p. 112-9.
52. Khan, S.Q., O.S. Dhillon, R.J. O'Brien, J. Struck, P.A. Quinn, N.G. Morgenthaler, I.B. Squire, J.E. Davies, A. Bergmann, and L.L. Ng, C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation*, 2007. 115(16): p. 2103-10.
53. Liebetrau, C., H. Nef, S. Szardien, O. Dorr, M. Willmer, S. Voss, C. Troidl, J. Hoffmann, J. Rixe, A. Rolf, C. Hamm, and H. Mollmann, Release kinetics of copeptin in patients undergoing transcatheter ablation of septal hypertrophy. *Clin Chem*, 2013. 59(3): p. 566-9.

54. Searle, J., O. Danne, C. Muller, and M. Mockel, Biomarkers in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *Minerva Cardioangiol*, 2011. 59(3): p. 203-23.
55. Lippi, G., M. Plebani, S. Di Somma, V. Monzani, M. Tubaro, M. Volpe, P. Moscatelli, A. Vernocchi, M. Cavazza, M. Galvani, P. Cappelletti, G. Marenzi, S. Ferraro, A. Lombardi, and A. Peracino, Considerations for early acute myocardial infarction rule-out for emergency department chest pain patients: the case of copeptin. *Clin Chem Lab Med*, 2012. 50(2): p. 243-53.
56. Giannopoulos, G., S. Deftereos, V. Panagopoulou, C. Kossyvakis, A. Kaoukis, G. Bouras, V. Pyrgakis, and M.W. Cleman, Copeptin as a biomarker in cardiac disease. *Curr Top Med Chem*, 2013. 13(2): p. 231-40.
57. Raskovalova, T., R. Twerenbold, P.O. Collinson, T. Keller, H. Bouvaist, C. Folli, D. Giavarina, U. Lotze, K.M. Eggers, A.M. Dupuy, C. Chenevier-Gobeaux, C. Meune, A. Maisel, C. Mueller, and J. Labarere, Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2014. 3(1): p. 18-27.
58. Lipinski, M.J., R.O. Escarcega, F. D'Ascenzo, M.A. Magalhaes, N.C. Baker, R. Torguson, F. Chen, S.E. Epstein, O. Miro, P. Llorens, E. Giannitsis, U. Lotze, S. Lefebvre, M. Sebbane, J.P. Cristol, C. Chenevier-Gobeaux, C. Meune, K.M. Eggers, S. Charpentier, R. Twerenbold, C. Mueller, G. Biondi-Zoccai, and R. Waksman, A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2014. 113(9): p. 1581-91.
59. Vargas, K.G., M. Kassem, C. Mueller, J. Wojta, and K. Huber, Copeptin for the early rule-out of non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 2016. 223: p. 797-804.
60. Marston, N.A. and A.S. Maisel, The prognostic value of copeptin in patients with acute chest pain. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2014. 12(10): p. 1237-42.
61. Giavarina, D., M. Carta, A. Fortunato, M.L. Wratten, O. Hartmann, and G. Soffiati, Copeptin and high sensitive troponin for a rapid rule out of acute myocardial infarction? *Clin Lab*, 2011. 57(9-10): p. 725-30.
62. Dupuy, A.M., E. Chastang, J.P. Cristol, R. Jreige, S. Lefebvre, and M. Sebbane, Analytical performances of the newly developed, fully automated Kryptor

- Copeptin assay: which impact factor for myocardial infarction rules out in the emergency department? *Clin Lab*, 2012. 58(7-8): p. 635-44.
63. Vafaie, M., M. Biener, M. Mueller, H. Abu Sharar, O. Hartmann, S. Hertel, H.A. Katus, and E. Giannitsis, Addition of copeptin improves diagnostic performance of point-of-care testing (POCT) for cardiac troponin T in early rule-out of myocardial infarction - A pilot study. *Int J Cardiol*, 2015. 198: p. 26-30.
 64. Ricci, F., R. Di Scala, C. Massacesi, M. Di Nicola, G. Cremonese, D. De Pace, S. Rossi, I. Griffo, I. Cataldo, S. Martinotti, D. Rotondo, A.S. Jaffe, M. Zimarino, and R. De Caterina, Ultra-Sensitive Copeptin and Cardiac Troponin in Diagnosing Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes--The COPACS Study. *Am J Med*, 2016. 129(1): p. 105-14.
 65. Chenevier-Gobeaux, C., S. Charpentier, C. Meune, Y.E. Claessens, M. Lavieuvville, and P. Ray, Copeptin improves the sensitivity of cardiac troponin in patients 70 years or older, but not enough to rule out myocardial infarction at emergency department presentation. *Eur J Emerg Med*, 2015.
 66. von Haehling, S., J. Papassotiriou, N.G. Morgenthaler, O. Hartmann, W. Doehner, K. Stellos, T. Wurster, A. Schuster, E. Nagel, M. Gawaz, and B. Bigalke, Copeptin as a prognostic factor for major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*, 2012. 162(1): p. 27-32.
 67. Stallone, F., R. Twerenbold, K. Wildi, T. Reichlin, M. Rubini Gimenez, P. Haaf, N. Fuechslin, P. Hillinger, C. Jaeger, P. Kreuzinger, C. Puelacher, M. Radosavac, Z. Moreno Weidmann, B. Moehring, U. Honegger, C. Schumacher, K. Denhaerynck, C. Arnold, R. Bingisser, J.O. Vollert, S. Osswald, and C. Mueller, Prevalence, characteristics and outcome of non-cardiac chest pain and elevated copeptin levels. *Heart*, 2014. 100(21): p. 1708-14.
 68. Jacobs, L.H., M. van Borren, E. Gemen, M. van Eck, B. van Son, J.F. Glatz, M. Daniels, and R. Kusters, Rapidly rule out acute myocardial infarction by combining copeptin and heart-type fatty acid-binding protein with cardiac troponin. *Ann Clin Biochem*, 2015. 52(Pt 5): p. 550-61.
 69. Hillinger, P., R. Twerenbold, C. Jaeger, K. Wildi, T. Reichlin, M. Rubini Gimenez, U. Engels, O. Miro, J. Boeddinghaus, C. Puelacher, T. Nestelberger, M. Rothlisberger, S. Ernst, K. Rentsch, and C. Mueller, Optimizing Early Rule-Out Strategies for Acute Myocardial Infarction: Utility of 1-Hour Copeptin. *Clin Chem*, 2015. 61(12): p. 1466-74.

70. Marston, N.A., K.S. Shah, C. Mueller, S.X. Neath, R.H. Christenson, J. McCord, R.M. Nowak, L.B. Daniels, J.E. Hollander, F. Apple, J. Nagurney, D. Schreiber, C. deFilippi, D. Diercks, A. Limkakeng, I.S. Anand, A.H. Wu, A.S. Jaffe, W.F. Peacock, and A.S. Maisel, Serial sampling of copeptin levels improves diagnosis and risk stratification in patients presenting with chest pain: results from the CHOPIN trial. *Emerg Med J*, 2016. 33(1): p. 23-9.
71. Giannitsis, E., T. Kehayova, M. Vafaie, and H.A. Katus, 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): p. 1452-5.
72. Potocki, M., T. Reichlin, S. Thalmann, C. Zellweger, R. Twerenbold, M. Reiter, S. Steuer, S. Bassetti, B. Drexler, C. Stelzig, M. Freese, K. Winkler, P. Haaf, C. Balmelli, W. Hochholzer, S. Osswald, and C. Mueller, 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): p. 558-65.
73. Charpentier, S., F. Maupas-Schwalm, M. Cournot, M. Elbaz, J.M. Botella, and D. Lauque, 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): p. 517-24.
74. Maisel, A., C. Mueller, S.X. Neath, R.H. Christenson, N.G. Morgenthaler, J. McCord, R.M. Nowak, G. Vilke, L.B. Daniels, J.E. Hollander, F.S. Apple, C. Cannon, J.T. Nagurney, D. Schreiber, C. deFilippi, C. Hogan, D.B. Diercks, J.C. Stein, G. Headden, A.T. Limkakeng, Jr., I. Anand, A.H. Wu, J. Papassotiriou, O. Hartmann, S. Ebmeyer, P. Clopton, A.S. Jaffe, and W.F. Peacock, Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction). *J Am Coll Cardiol*, 2013. 62(2): p. 150-60.
75. Thelin, J., C. Borna, D. Erlinge, and B. Ohlin, The combination of high sensitivity troponin T and copeptin facilitates early rule-out of ACS: a prospective observational study. *BMC Cardiovasc Disord*, 2013. 13: p. 42.
76. Sebbane, M., S. Lefebvre, N. Kuster, R. Jreige, E. Jacques, S. Badiou, R. Dumont, J.P. Cristol, and A.M. Dupuy, Early rule out of acute myocardial infarction in ED patients: value of combined high-sensitivity cardiac troponin T

- and ultrasensitive copeptin assays at admission. *Am J Emerg Med*, 2013. 31(9): p. 1302-8.
77. Searle, J., A. Slagman, M. Stockburger, J.O. Vollert, C. Muller, R. Muller, and M. Mockel, Use of copeptin in emergency patients with cardiac chief complaints. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015. 4(5): p. 393-402.
 78. Karakas, M., J.L. Januzzi, Jr., J. Meyer, H. Lee, C.L. Schlett, Q.A. Truong, W. Rottbauer, F. Bamberg, S. Dasedemir, U. Hoffmann, and W. Koenig, Copeptin does not add diagnostic information to high-sensitivity troponin T in low- to intermediate-risk patients with acute chest pain: results from the rule out myocardial infarction by computed tomography (ROMICAT) study. *Clin Chem*, 2011. 57(8): p. 1137-45.
 79. Chenevier-Gobeaux, C., Y. Freund, Y.E. Claessens, S. Guerin, P. Bonnet, B. Doumenc, F. Leumani, C. Cosson, J.C. Allo, B. Riou, and P. Ray, Copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction in emergency department. *Int J Cardiol*, 2013. 166(1): p. 198-204.
 80. Hernandez-Romero, D., J.M. Garcia-Salas, A. Lopez-Cuenca, P. Perez-Berbel, C. Puche, T. Casas, E. Orenes-Pinero, S. Manzano-Fernandez, M. Valdes, and F. Marin, High-sensitivity troponin T and copeptin in non-ST acute coronary syndromes: implications for prognosis and role of hsTnT and copeptin in non-STEACS. *ScientificWorldJournal*, 2012. 2012: p. 578616.
 81. Ray, P., S. Charpentier, C. Chenevier-Gobeaux, T. Reichlin, R. Twerenbold, Y.E. Claessens, P. Jourdain, B. Riou, and C. Mueller, Combined copeptin and troponin to rule out myocardial infarction in patients with chest pain and a history of coronary artery disease. *Am J Emerg Med*, 2012. 30(3): p. 440-8.
 82. Folli, C., D. Consonni, M. Spessot, L. Salvini, M. Velati, G. Ranzani, R. Maiavacca, and V. Monzani, Diagnostic role of copeptin in patients presenting with chest pain in the emergency room. *Eur J Intern Med*, 2013. 24(2): p. 189-93.
 83. Bahrmann, P., A. Bahrmann, O.A. Breithardt, W.G. Daniel, M. Christ, C.C. Sieber, and T. Bertsch, Additional diagnostic and prognostic value of copeptin ultra-sensitive for diagnosis of non-ST-elevation myocardial infarction in older patients presenting to the emergency department. *Clin Chem Lab Med*, 2013. 51(6): p. 1307-19.
 84. Charpentier, S., B. Lepage, F. Maupas-Schwalm, C. Cinq-Frais, M. Bichard-Breud, J.M. Botella, M. Elbaz, and D. Lauque, Copeptin improves the diagnostic

- performance of sensitive troponin I-Ultra but cannot rapidly rule out non-ST-elevation myocardial infarction at presentation to an emergency department. *Ann Emerg Med*, 2013. 61(5): p. 549-558 e1.
85. Collinson, P.O., D.C. Gaze, P. Thokala, and S. Goodacre, Randomised Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac markers--Contemporary Biomarker Evaluation (RATPAC CBE). *Health Technol Assess*, 2013. 17(15): p. v-vi, 1-122.
 86. Llorens, P., M. Sanchez, P. Herrero, F.J. Martin-Sanchez, P. Pinera, O. Miro, and C.s. investigators, The utility of copeptin in the emergency department for non-ST-elevation myocardial infarction rapid rule out: COPED-MIRRO study. *Eur J Emerg Med*, 2014. 21(3): p. 220-9.
 87. Duchenne, J., S. Mestres, N. Dublanchet, N. Combaret, G. Marceau, L. Caumon, L. Dutoit, S. Ughetto, P. Motreff, V. Sapin, J. Schmidt, and N. Study, Diagnostic accuracy of copeptin sensitivity and specificity in patients with suspected non-ST-elevation myocardial infarction with troponin I below the 99th centile at presentation. *BMJ Open*, 2014. 4(3): p. e004449.
 88. Wildi, K., C. Zellweger, R. Twerenbold, C. Jaeger, T. Reichlin, P. Haaf, J. Faoro, M.R. Gimenez, A. Fischer, B. Nelles, S. Druey, L. Krivoshei, P. Hillinger, C. Puelacher, T. Herrmann, I. Campodarve, K. Rentsch, S. Steuer, S. Osswald, and C. Mueller, Incremental value of copeptin to highly sensitive cardiac Troponin I for rapid rule-out of myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 2015. 190: p. 170-6.
 89. Vorlat, A., V.O. Van Hoof, R. Hammami, S. van Kerckhoven, C.M. Van der Heijden, D. Coenen, J.M. Bosmans, S. Haine, T.R. Vandendriessche, C.J. Vrints, and M.J. Claeys, Usefulness of early rule-in and rule-out biomarker protocols to estimate ischemia-induced myocardial injury in early chest pain presenters. *Am J Cardiol*, 2015. 115(12): p. 1667-71.
 90. Lotze, U., H. Lemm, A. Heyer, and K. Muller, 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. *Vasc Health Risk Manag*, 2011. 7: p. 509-15.
 91. Meune, C., S. Zuily, K. Wahbi, Y.E. Claessens, S. Weber, and C. Chenevier-Gobeaux, Combination of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T assay in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011. 104(1): p. 4-10.

92. Gu, Y.L., A.A. Voors, F. Zijlstra, H.L. Hillege, J. Struck, S. Masson, T. Vago, S.D. Anker, A.F. van den Heuvel, D.J. van Veldhuisen, and B.J. de Smet, Comparison of the temporal release pattern of copeptin with conventional biomarkers in acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*, 2011. 100(12): p. 1069-76.
93. Nickel, C.H., J. Ruedinger, F. Misch, K. Blume, S. Maile, J. Schulte, J. Kohrle, O. Hartmann, S. Giersdorf, and R. Bingisser, Copeptin and peroxiredoxin-4 independently predict mortality in patients with nonspecific complaints presenting to the emergency department. *Acad Emerg Med*, 2011. 18(8): p. 851-9.
94. Peacock, W.F., R. Nowak, R. Christenson, S. DiSomma, S.X. Neath, O. Hartmann, C. Mueller, P. Ponikowski, M. Mockel, C. Hogan, A.H. Wu, M. Richards, G.S. Filippatos, I. Anand, L.L. Ng, L.B. Daniels, N. Morgenthaler, S.D. Anker, and A.S. Maisel, Short-term mortality risk in emergency department acute heart failure. *Acad Emerg Med*, 2011. 18(9): p. 947-58.
95. Narayan, H., O.S. Dhillon, P.A. Quinn, J. Struck, I.B. Squire, J.E. Davies, and L.L. Ng, C-terminal provasopressin (copeptin) as a prognostic marker after acute non-ST elevation myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide II (LAMP II) study. *Clin Sci (Lond)*, 2011. 121(2): p. 79-89.
96. Potocki, M., T. Breidthardt, A. Mueller, T. Reichlin, T. Socrates, N. Arenja, M. Reiter, N.G. Morgenthaler, A. Bergmann, M. Noveanu, P.T. Buser, and C. Mueller, Copeptin and risk stratification in patients with acute dyspnea. *Crit Care*, 2010. 14(6): p. R213.
97. Maisel, A., Y. Xue, K. Shah, C. Mueller, R. Nowak, W.F. Peacock, P. Ponikowski, M. Mockel, C. Hogan, A.H. Wu, M. Richards, P. Clopton, G.S. Filippatos, S. Di Somma, I.S. Anand, L. Ng, L.B. Daniels, S.X. Neath, R. Christenson, M. Potocki, J. McCord, G. Terracciano, D. Kremastinos, O. Hartmann, S. von Haehling, A. Bergmann, N.G. Morgenthaler, and S.D. Anker, Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. *Circ Heart Fail*, 2011. 4(5): p. 613-20.
98. Afzali, D., M. Erren, H.J. Pavenstadt, J.O. Vollert, S. Hertel, J. Waltenberger, H. Reinecke, and P. Lebedez, Impact of copeptin on diagnosis, risk stratification, and intermediate-term prognosis of acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol*, 2013. 102(10): p. 755-63.

99. Eggers, K.M., P. Venge, and B. Lindahl, High-sensitive cardiac troponin T outperforms novel diagnostic biomarkers in patients with acute chest pain. *Clin Chim Acta*, 2012. 413(13-14): p. 1135-40.
100. Balmelli, C., C. Meune, R. Twerenbold, T. Reichlin, S. Rieder, B. Drexler, M.G. Rubini, T. Mosimann, M. Reiter, P. Haaf, M. Mueller, S. Ernst, P. Ballarino, A.A. Alafify, C. Zellweger, K. Wildi, B. Moehring, C. Vilaplana, D. Bernhard, S. Merk, S. Ebmeyer, H. Freidank, S. Osswald, and C. Mueller, Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnostic of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men. *Am Heart J*, 2013. 166(1): p. 30-7.
101. Collinson, P., D. Gaze, and S. Goodacre, Comparison of contemporary troponin assays with the novel biomarkers, heart fatty acid binding protein and copeptin, for the early confirmation or exclusion of myocardial infarction in patients presenting to the emergency department with chest pain. *Heart*, 2014. 100(2): p. 140-5.
102. Sukul, D., M.P. Bonaca, C.T. Ruff, J. Kosowsky, M. Conrad, S.A. Murphy, M.S. Sabatine, P. Jarolim, and D.A. Morrow, Diagnostic performance of copeptin in patients with acute nontraumatic chest pain: BWH-TIMI ED chest pain study. *Clin Cardiol*, 2014. 37(4): p. 227-32.
103. Bohyn, E., E. Dubie, C. Lebrun, J. Jund, G. Beaune, P. Lesage, L. Belle, and D. Savary, Expeditious exclusion of acute coronary syndrome diagnosis by combined measurements of copeptin, high-sensitivity troponin, and GRACE score. *Am J Emerg Med*, 2014. 32(4): p. 293-6.
104. Kelly, D., I.B. Squire, S.Q. Khan, P. Quinn, J. Struck, N.G. Morgenthaler, J.E. Davies, and L.L. Ng, C-terminal provasopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling, and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction. *J Card Fail*, 2008. 14(9): p. 739-45.
105. Voors, A.A., S. von Haehling, S.D. Anker, H.L. Hillege, J. Struck, O. Hartmann, A. Bergmann, I. Squire, D.J. van Veldhuisen, K. Dickstein, and O. Investigators, C-terminal provasopressin (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): p. 1187-94.
106. Mellbin, L.G., L. Ryden, K. Brismar, N.G. Morgenthaler, J. Ohrvik, and S.B. Catrina, Copeptin, IGFBP-1, and cardiovascular prognosis in patients with type 2

diabetes and acute myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Diabetes Care*, 2010. 33(7): p. 1604-6.

107. Life expectancy Data by WHO region. Genf: World Health Organization. 2016 [cited 2016 December 6]; Available from: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.SDG2016LEXv?lang=en>.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Kim Kastner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Früher Ausschluss eines Akuten Myokardinfarktes mittels Copeptin und Troponin bei Patienten mit Verdacht auf Akutes Koronarsyndrom: Erste Daten aus der klinischen Routine in der Notaufnahme“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Verwendung von Abbildungen aus Publikationen oder Werken anderer Autoren erfolgte nach freundlicher Genehmigung des jeweiligen Journals oder Herausgebers.

Meine Anteile an etwaigen Vorträgen und Postern zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Vorträge und Poster, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Anteilerklärung

Kim Kastner hatte folgenden Anteil an den folgenden Vorträgen / Postern:

Vorträge:

Slagman, A., **K. Kastner**, J. Searle, J. Frick, C. Simonelli, J. O. Vollert, and M. Möckel, Früher Rule-Out eines akuten Myokardinfarktes durch Copeptin und Troponin in Niedrig-Risikopatienten mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom in der Notaufnahme: Erste Daten aus der klinischen Routineanwendung. 48. Gemeinsame Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin Österreichische Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2016, Berlin, Germany, Vortrag

Der Beitrag im Einzelnen bestand in der Mitarbeit bei der Planung und Umsetzung der Studie, Datenerhebung und Datenauswertung und der Erstellung und Vorstellung der Präsentation.

Poster:

Kastner, K., A. Slagman, J. Searle, J. Frick, JO. Vollert, C. Simonelli and M. Mockel, Early rule-out of acute myocardial infarction by copeptin and troponin in low-risk patients with suspected ACS in the emergency department: first data from clinical routine. Acute Cardiovascular Care, 2016, Lisbon, Portugal, Poster Präsentation

Der Beitrag im Einzelnen bestand in der Mitarbeit bei der Planung und Umsetzung der Studie, Datenerhebung und Datenauswertung und der Erstellung und Vorstellung des Posters.

Aus dem Programm der 48. Gemeinsamen Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin Österreichische Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2016, Berlin, Germany:

Donnerstag, 09.06.2016

15:30 - 17:00 ECC Saal D

Aktuelle Kardiologie 2016

Moderation: N. Marx, Aachen; H.-M. Hoffmeister, Solingen

15:30 - 15:50 Aktuelle Leitlinien zum NSTEMI und STEMI
S. Hoffmann, Eberswalde

15:50 - 16:00 **FV06**
Früher Rule-Out eines akuten Myokardinfarktes durch Copeptin und Troponin in Niedrig-Risikopatienten mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom in der Notaufnahme: Erste Daten aus der klinischen Routineanwendung
A. Slagman, K. Kastner, J. Searle, J. Frick, C. Simonelli, J. O. Vollert, M. Möckel; Berlin, Hennigsdorf

16:00 - 16:20 Update Akute Herzinsuffizienztherapie 2016
S. Reith, Aachen

16:20 - 16:40 State of the art 2016: Der infarktbedingte kardiogene Schock
K. Werdan, Halle (Saale)

Aus dem Programm des Acute Cardiovascular Care Congress, 2016, Lisbon, Portugal:

15:30 - 16:30

Moderated Posters

Moderated Poster Area

Moderated Posters Session 2: ACS and PCI

Chairpersons: M. Flather (Norwich, GB), D.M. Walker (Hastings, GB)

Posters are on display from 08:30 to 12:30. During the Moderated Poster Session, presenters will summarise their research within 3 minutes and then address questions from the chairperson and the audience.

Rule out myocardial infarction by admission limit of detection measurement using contemporary and high sensitivity troponin assays. 67
P. Collinson (London, GB)

Early rule-out of acute myocardial infarction by copeptin and troponin in low-risk patients with suspected ACS in the emergency department: first data from clinical routine. 68
K. Kastner (Berlin, DE)

Improving the characterisation of patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. 69
A.R. Chapman (Edinburgh, GB)

Autoimmune diseases in acute coronary syndrome: implications for management and prognosis. 70
M. Gomez Molina (Abaran, ES)

suPAR levels in cardiovascular patients are predictive of readmissions and mortality in the acute care setting. 71
J. Eugen-Olsen (Hvidovre, DK)

Results of left main percutaneous coronary intervention with zotarolimus eluting stent at a very long-term follow-up. 72
J. Piqueras Flores (Ciudad Real, ES)

Early angiography and coronary intervention in comatose survivors of out of hospital cardiac: Can the 12-lead ECG be the gate-keeper? 73
To be announced

Safety of bioresorbable Vascular Scaffold in patients with acute myocardial infarction - results for medium term angiographic follow up. 74
A. Abdin (Luebeck, DE)

Synergistic cardioprotective effect of losartan, atorvastatin with remote ischemic preconditioning on the biochemical changes induced by ischemic/reperfusion injury in a clinical and experiment study. 75
A.K.M. Hassan (Assiut, EG)

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

- 06/16 Slagman, A., K. Kastner, J. Searle, J. Frick, C. Simonelli, J. O. Vollert, and M. Möckel, Früher Rule-Out eines akuten Myokardinfarktes durch Copeptin und Troponin in Niedrig-Risikopatienten mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom in der Notaufnahme: Erste Daten aus der klinischen Routineanwendung. 48. Gemeinsame Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin Österreichische Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2016, Berlin, Germany, Vortrag
- 10/16 Kastner, K., A. Slagman, J. Searle, J. Frick, JO. Vollert, C. Simonelli and M. Mockel, Early rule-out of acute myocardial infarction by copeptin and troponin in low-risk patients with suspected ACS in the emergency department: first data from clinical routine. Acute Cardiovascular Care, 2016, Lisbon, Portugal, Poster Präsentation

Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn Prof. Dr. Martin Möckel, der mir die Möglichkeit bot, diese Promotion im Arbeitsbereich Notfallmedizin/Rettungsstellen der Medizinischen Fakultät Charité zu absolvieren. Er unterstützte mich während dieser Arbeit stets mit seinem großen Wissens- und Erfahrungsschatz, brachte viele gute Vorschläge und Ideen ein und schrieb unermüdlich die Befunde der vielen EKGs.

Weiterhin möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Forschungsteams im Arbeitsbereich Notfallmedizin/Rettungsstellen (CVK, CCM) der Medizinischen Fakultät Charité, vor allem aber meiner Betreuerin Dr. Anna Slagman bedanken. Sie begleitete mich während der Promotion mit viel Geduld, Expertise und einer von Grund auf positiven Einstellung und Leichtigkeit, die mir während dieser Zeit zu einem großen Vorbild geworden sind.

Meine abschließenden dankenden Worte sind an alle Freunde, Verwandten und Bekannten gerichtet, die mir seit Beginn der Promotion mit Tat und Rat zur Seite standen, an mich glaubten und mir Bewunderung, Kraft und Motivation schenkten.