

Aus dem Arbeitsbereich Notfallmedizin/Rettungsstellen (CVK, CCM)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Akutdiagnostik im notfallmedizinischen Kontext:

Die Bedeutung und Anwendbarkeit von Multimarkerstrategien
und Point-of-Care Diagnostik zur schnellen Behandlung akuter
kardiovaskulärer Erkrankungen in der Notaufnahme

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johannes Freiherr von Recum

aus Landshut a.d. Isar

Datum der Promotion:06. März 2020....

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt Deutsch	4
Abstract English.....	5
Einführung	7
Zielstellung	8
Methodik und Ergebnisse	9
Publikationen 1 und 2.....	9
Publikation 3.....	12
Diskussion	14
Eignung und Limitationen von Copeptin in der ACS Diagnostik.....	15
Copeptin als Differenzierungsmarker in der akuten Schlaganfall-Diagnostik	18
Point-of-Care Diagnostik und seine Anwendbarkeit im klinischen Alltag.....	19
Schlussfolgerungen.....	21
Literaturverzeichnis	23
Anteilerklärung.....	27
Vorgelegte Publikationen.....	29
Publikation 1.....	29
Publikation 2.....	38
Publikation 3.....	43
Lebenslauf.....	51
Publikationsliste.....	53
Eidesstattliche Versicherung	55
Danksagung	56

Akutdiagnostik im notfallmedizinischen Kontext:

Die Bedeutung und Anwendbarkeit von Multimarkerstrategien
und Point-of-Care Diagnostik zur schnellen Behandlung akuter
kardiovaskulärer Erkrankungen in der Notaufnahme

Zusammenfassung

Johannes Freiherr von Recum

Abstrakt Deutsch

Einleitung

Hochsensitive Troponin-Tests (hsTn) werden in der kardiovaskulären Diagnostik zunehmend eingesetzt, zum frühen Infarktausschluss ist jedoch wegen der zeitversetzten Freisetzung immer ein zweiter Wert erforderlich. Copeptin ist ein Marker der Vasopressinfreisetzung, der komplementär zum Troponin bereits unmittelbar nach Beginn eines Myokardinfarkts (MI) erhöht ist. Im Bereich der cerebrovaskulären Akutdiagnostik ist bisher kein Biomarker fest etabliert. Retrospektive Analysen haben gezeigt, daß die Bestimmung von Copeptin in Kombination mit Troponin insbesondere den Ausschluss eines Myokardinfarkts beschleunigen kann. Der Nutzen des hsTn in der klinischen Routine der Notaufnahme mit zahlreichen Patienten, die aus anderen Gründen als dem MI erhöhte Werte aufweisen, wird noch kontrovers diskutiert.

Methodik und Ergebnisse

In zwei unabhängigen prospektiven Studien wurde die Verwendbarkeit von Copeptin für die Akutdiagnostik des Akuten Koronarsyndroms (ACS) und den sicheren Ausschluss eines Myokardinfarktes (Publikation 1), sowie eine Eignung zur Differenzierung des akuten Schlaganfalls und seiner Differentialdiagnosen insbesondere „stroke mimics“ (Publikation 2) evaluiert. Die sichere Verwendung bei Patienten mit niedrigem bis mittelhohem Risiko und Verdacht auf MI konnte unter Realbedingungen in der Notaufnahme gezeigt werden. Eine Eignung für die sichere Differenzierung beim V. a. Schlaganfall konnte allerdings nicht bestätigt werden. In einer dritten Studie (Publikation 3) wurde in einer unselektierten Population von Notfallpatienten mit Troponin-Anforderung ein Troponin-Test auf Point of Care (PoC)-Basis verglichen mit einem laborbasierten hochsensitiven Troponin-Assay. In der Studie konnte eine vergleichbare diagnostische Wertigkeit der verschiedenen Systeme gezeigt werden, sowie keine signifikanten Unterschiede bezüglich eines sicheren Nicht-ST-Hebungsinfarkt-Ausschlusses (NSTEMI). Bei Verwendung der 99. Perzentilen zeigt der PoC-Assay eine höhere Genauigkeit, die höchste Sensitivität hingegen konnte für den hsTnT-Assay an der 99. Perzentile berechnet werden.

Schlussfolgerung

Die klinische Sicherheit und Machbarkeit einer Multimarkerstrategie von Copeptin und Troponin für die ACS-Akut-Diagnostik und die Gleichwertigkeit von PoC-Geräten im notfallmedizinischen Alltag konnte gezeigt werden und bieten im zeitkritischen Kontext

der Notfallmedizin eine sichere Alternative zum gegenwärtig definierten Standard serieller Troponinmessungen. Die zuverlässige Differenzierung zwischen Schlaganfall, Transitorische Ischämische Attacke (TIA) und stroke mimics gelingt mittels Copeptin nicht.

Abstract English

Introduction

The use of high-sensitive troponin testing (hsTn) in cardiovascular diagnostics is increasing but due to time-dependent release of troponin a second measurement is needed for early rule-out of myocardial infarction (MI). Copeptin is a marker of Vasopressin release and correlates to rising troponin levels immediately after the start of MI. Regarding diagnostics of acute cerebrovascular diseases, no such biomarker could be established yet. Retrospective analyses have shown that the combined use of copeptin and troponin-testing led to reduced turnaround times in the rule-out of MI. The use of hsTn in the clinical emergency routine in patients with elevated values based on other reasons than MI is still discussed controversially.

Methods and Results

In two independent prospective studies the usability of Copeptin was evaluated regarding the diagnosis of Acute Coronary Syndrome (ACS) and myocardial infarction (publication 1) and the value of Copeptin in differentiating ischemic stroke and its differential diagnoses including stroke mimics (publication 2). The safety utilizing Copeptin in suspected ACS and MI patients with low to intermediate risk could be shown under real life conditions in the Emergency Department. The safe use of copeptin in differentiating suspected acute stroke could not be confirmed. In a third study (publication 3) a Point of Care-based (PoC) troponin assay was compared to a lab-based high-sensitive troponin assay in regards to diagnostic performance in an unselected population of acute patients with a troponin testing order. The study results showed a comparable diagnostic accuracy of the different systems used. No significant differences were detected in the safe rule-out of Non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI). Looking at the 99th percentile, the highest Negative Predictive Value (NPV) and sensitivity were achieved using hsTnT while PoC-TnT showed higher accuracy.

Conclusion

The safe use of a multimarker-strategy of Copeptin and Troponin in ACS diagnosis and the equivalence of PoC-testing in the acute setting was successfully shown under routine and real-life conditions. Facing the time-critical conditions of an emergency, the new process can be seen as a safe alternative to the current standard of serial troponin testing. The safe differentiation of suspected ischemic stroke, Transitoric Ischemic Attack (TIA) and its differential diagnoses using copeptin failed.

Einführung

Im Zeitalter stetig steigender Patientenzahlen in immer weniger deutschen Krankenhäusern [1], wird die schnelle und richtige Diagnose von Patienten noch wichtiger als bisher [2]. Im Jahr 2015 wurden in Deutschland 19.758.261 Patienten vollstationär behandelt, die Diagnose von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (ICD I00-I99) bildet mit 2.899.638 betroffenen Patienten dabei die größte Gruppe [3]. Auch bei den Todesursachen liegen die kardiovaskulären Erkrankungsbilder mit 356.616 Sterbefällen vorne. Der akute Myokardinfarkt (ICD I21, Platz 2) mit 49.210 Fällen und der Schlaganfall (ICD I63, Platz 7) mit 15.352 Fällen sind beide vertreten unter den zehn häufigsten Todesursachen infolge kardiovaskulärer Erkrankungen [4]. Sowohl beim akuten Myokardinfarkt, als auch beim Schlaganfall ist eine schnelle und sichere Diagnose entscheidend, um durch die frühe Revaskularisierung der betroffenen Gefäße die Folgeschäden für die Patienten möglichst gering zu halten [5, 6]. Dementsprechend wird bei einem Verdacht auf Myokardinfarkt immer eine zeitkritische Diagnostik notwendig. Im klinischen Alltag weisen jedoch nur 10% aller Patienten, die sich mit Brustschmerz in der Notaufnahme vorstellen, einen Myokardinfarkt [7] auf, so dass die Ausschlussdiagnostik im Vordergrund steht. Gemäß den Leitlinien ist zur Diagnose des Myokardinfarktes neben Bildgebung bzw. Elektrokardiographie auch die Bestimmung mittels spezifischer Biomarker empfohlen [8]. Ein solch spezifischer Biomarker ist für den Schlaganfall noch nicht etabliert und wird intensiv beforscht [9, 10]. Mit der Entdeckung von Troponin T als spezifischem Marker für die Schädigung von Myokardgewebe konnte bereits Anfang der 90-er Jahre eine Diagnostikmethode etabliert werden [11], die zunehmend weltweit Anwendung fand und als Goldstandard fest etabliert ist [12-14]. Troponin wird beim Myokardinfarkt allerdings erst mit dem Zelluntergang freigesetzt, so dass erhöhte Werte oft erst Stunden nach dem Infarktbeginn messbar sind. In diesem Troponin-„blinden“ Zeitfenster hat das 39 Aminosäuren große Peptid Copeptin als organspezifischer Marker für Vasopressin in Kombination mit Troponin gute Ergebnisse in Beobachtungsstudien gezeigt [15]. Die gute Stabilität sowie schnelle und sichere Messbarkeit dieses systemischen Stressmarkers [16] bilden eine gute Grundlage, die Verwendbarkeit von Copeptin als Teil einer sicheren diagnostischen Strategie für verschiedene akute Erkrankungsbilder zu prüfen [17-19]. Da erfahrungsgemäß mit steigender Zahl an Notfallpatienten auch die Umlaufzeit angeforderter Blutwerte aus dem Zentrallabor ansteigt, könnte darüber hinaus eine Verwendung von immer

fortschrittlicheren Point-of-Care (PoC) basierten Assays und Testsystemen einen zusätzlichen zeitlichen und ressourcenschonenden Vorteil für die Akutdiagnostik in der Notaufnahme bieten [20, 21].

Zielstellung

Primäres Forschungsziel

Untersuchung der Sicherheit und Verwendbarkeit von Copeptin als Bestandteil der spezifischen Akutdiagnostik für verschiedene kardiovaskuläre Erkrankungen unter Realbedingungen in der Notaufnahme (Publikationen 1 und 2).

Sekundäre Forschungsziele

Analyse der effektiven Verwendung einer Multimarkerstrategie von Troponin und Copeptin zum Ausschluss eines akuten Koronarsyndroms im notfallmedizinischen Alltag (Publikation 1).

Untersuchung der Eignung von Copeptin als Differenzierungsmarker bei Patienten mit Verdacht auf einen akuten Schlaganfall (Publikation 2).

Analyse der diagnostischen Wertigkeit eines laborbasierten hochsensitiven Troponin T Assays im Vergleich mit einem Troponin T Point-of-Care Test im klinischen Alltag (Publikation 3).

Methodik und Ergebnisse

Publikationen 1 und 2

Publikationen 1 und 2 beleuchten die Anwendbarkeit von Copeptin als innovativen diagnostischen Biomarker in der frühen Akutdiagnostik des ACS (Publikation 1) und der Differenzierung des akuten Schlaganfalls (Publikation 2):

Publikation 1 wurde geplant und durchgeführt als multizentrische interventionelle randomisierte kontrollierte Prozess-Studie, genehmigt von den lokalen Ethik-Kommissionen aller Zentren, sowie eingetragen in verschiedenen Studienregistern unter der Universal Trial Number U1111-1118-1665. Primäres Ziel dieser Studie war es zu prüfen, ob bei Patienten mittleren und niedrigen Risikos mit Verdacht auf Myokardinfarkt eine einmalige Messung von Copeptin und Troponin zu einer Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zum geltenden Standard (serielle Troponin-Messung) führt. Maßgeblich hierfür war die Anzahl schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (Major Adverse Cardiac Events, MACE), definiert als kombinierter Endpunkt aus Tod, überlebtem plötzlichem Herztod, akutem Myokardinfarkt, Rehospitalisierung aufgrund von ACS, akuter ungeplanter perkutaner koronarer Intervention (PCI), koronarer Bypass-OP oder dokumentierter lebensbedrohlicher Arrhythmien binnen 30 Tagen. In die Studie eingeschlossen wurden dabei Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter mit ACS-Symptomen und negativem initialen Troponin-Wert nach dem Standard in den jeweiligen Zentren. Die Ausschlusskriterien waren definiert als Diagnose eines ST-Hebungsinfarktes, Hochrisikopatienten (GRACE-Score über 140) oder die Notwendigkeit einer stationären Behandlung aufgrund anderer medizinischer Gründe. Die konsentierten Patienten wurden per computer-generierter Block-Randomisierung in die Standard-Gruppe oder die Copeptin-Gruppe eingeschlossen und in beiden Gruppen wurde aus der initialen Blutentnahme (Lithium-Heparin Plasma) neben dem Standard-Biomarker Troponin auch der Studienmarker Copeptin bestimmt, in der Standard-Gruppe jedoch verblindet. Patienten in der Copeptin-Gruppe konnten bei Blutwerten unterhalb des zuvor festgelegten Cut-offs (Copeptin <10 pmol/L) nach einer abschließenden ambulanten klinischen Beurteilung in die Häuslichkeit entlassen werden. In der Standard-Gruppe wurden die Patienten gemäß geltenden Leitlinien zur Therapie von Patienten mit Verdacht auf ACS stationär auf der zertifizierten Chest Pain Unit oder nach vergleichbaren Standards (Zentren in Österreich, Schweiz) behandelt (insbesondere serielle Troponin-Messung und Monitoring). Die Nicht-Unterlegenheit in dieser Studie

wurde anhand eines einseitigen Konfidenzintervalls (97,5%) nach Wilson analysiert, wobei die Nicht-Unterlegenheits-Marge auf 5% festgelegt wurde.

Insgesamt wurden 902 Patienten in die Studie eingeschlossen, jeweils 451 in jeden Studienarm. Im Copeptin-Arm wurden 8 Patienten aus der Komplet-Analyse ausgenommen (lost to follow-up), im Standard-Arm waren es 6 Patienten. Bei insgesamt 46 Patienten kam es zu einem MACE-Ereignis, diese waren gleich verteilt auf beide Studiengruppen mit jeweils 23 Ereignissen (siehe Abbildung 1).

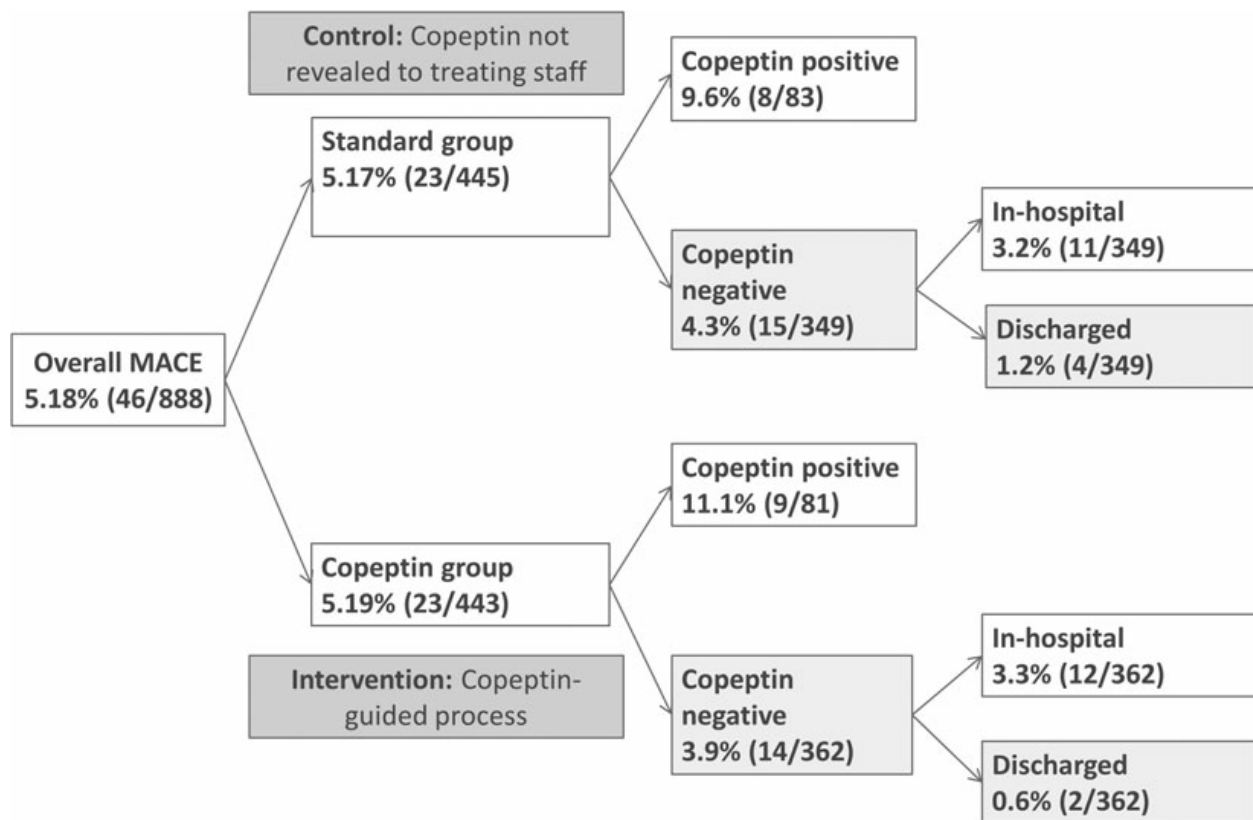


Abbildung 1: MACE Proportionen in Studiengruppen und Subgruppen. Copeptin Ergebnisse waren nur in der Copeptin-Gruppe einsehbar. Übernommen von Möckel et al. EHJ 2015

Bezüglich des primären Endpunktes zeigten in der Intention-to-treat Analyse in der Copeptin Gruppe 23 von 443 analysierten Patienten ein MACE Ereignis, was 5,19% (95% Konfidenzintervall: 3,32-7,69%) entspricht. In der Standard-Gruppe waren es 23 von 445 analysierten Patienten (5,17%, 95% Konfidenzintervall: 3,30-7,65). Die per-protocol Analyse ergab für die Copeptin-Gruppe eine MACE-Rate von 3,01% (95% Konfidenzintervall: 1,51-5,33%) und für die Standard-Gruppe eine Rate von 5,34% (95% Konfidenzintervall: 3,38-7,97%) und damit einen signifikanten Vorteil für den Copeptin-Prozess. In den Sensitivitätsanalysen gab es keinen Nachteil für die Copeptinstrategie.

Tabelle 1: Primäre Endpunktanalysen aller MACE binnen 30 Tagen.

	Standard Group (n=451)	Copeptin Group (n=451)	Absolute Difference in MACE proportion (97,5% one-sided CI)
<u>MACE at 30 days</u>			
Yes	23	23	-
No	422	420	-
Unknown	6	8	-
<u>MACE% (95% CI): (absolute numbers)</u>			
Intention to treat analysis	5.17 (3.30-7.65) (23/445)	5.19 (3.32-7.69) (23/443)	-0.02 (-2.94)
Per protocol analysis	5.34 (3.38-7.97) (22/412)	3.01 (1.51-5.33) (11/365)	2.33 (-0.46)
<u>Sensitivity analyses</u>			
Assuming poor outcome	6.43 (4.35-9.10) (29/451)	6.87 (4.72-9.61) (31/451)	-0.44 (-3.70)
Assuming good outcome	5.10 (3.26-7.55) (23/451)	5.10 (3.26-7.55) (23/451)	0.00 (-2.87)
Extreme case: favoring standard group	5.10 (3.26-7.55) (23/451)	6.87 (4.72-9.61) (31/451)	-1.77 (-4.87)
Extreme case: favoring copeptin group	6.43 (4.35-9.10) (29/451)	5.10 (3.26-7.55) (23/451)	1.33 (-1.71)

Die absoluten Differenzen der Konfidenzintervalle aller Sensitivitätsanalysen blieben unterhalb der 5% Nicht-Unterlegenheits-Marge. Adaptiert von Möckel et al. EHJ 2015, „MACE = no“ in der Copeptin Gruppe angepasst auf n=420

Publikation 2 wurde durchgeführt als explorative Pilot-Studie, um zu prüfen, ob der Biomarker Copeptin geeignet ist, bei Patienten mit Verdacht auf akuten Schlaganfall zwischen ischämischem Schlaganfall, transitorischer ischämischer Attacke (TIA) und Schlaganfall-ähnlichen akuten Krankheitsbildern (stroke-mimics) differenzieren zu können. In die von der lokalen Ethik-Kommission zugelassene Studie konnten Patienten eingeschlossen werden, die 18 Jahre oder älter sind, innerhalb von 4,5h seit Symptombeginn mit Verdacht auf einen akuten Schlaganfall vorstellig wurden und der hausinterne Stroke-Alarm ausgelöst wurde. Die Messung des Copeptins erfolgte nach Ende der Patientenrekrutierung als einmalige Messreihe aus Aliquots der verfügbaren initialen Serum-Blutentnahmen unter Verwendung des „ultrasensitive Copeptin Assay®“ der Firma B.R.A.H.M.S. . Zur Beurteilung der diagnostischen Güte des Biomarkers Copeptin wurden die Sensitivität und Spezifität, sowie der positive (PPV) und negative Vorhersagewert (NPV) und die diagnostische Genauigkeit (accuracy) bei zwei verschiedenen Cut-Offs errechnet (10pmol/L und 14 pmol/L). Alle Entlass-Diagnosen wurden durch einen unabhängigen und Copeptin-verblindeten Neurologen adjudiziert (Gold Standard-Diagnosen).

Im Verlauf der Studie (März bis August 2011) konnten 45 Patienten rekrutiert werden, von 36 dieser Patienten waren Blutentnahmen verfügbar. 20 der 36 analysierten Patienten (56%) wurden mit einem ischämischen Schlaganfall diagnostiziert, 9 Patienten (25%) mit einer TIA und 7 Patienten (19%) mit stroke-mimics. Letztere stellten sich in der weiteren Diagnostik dar als Epilepsie (n=3), vestibuläre Neuropathie (n=1), Migräne

(n=1), Entzugsdelirium (n=1) und Bewusstlosigkeit (n=1, keine Hinweise auf TIA). Der mediane Wert für den erhobenen Risiko-Score NIHSS war in Patienten mit ischämischem Schlaganfall am höchsten (7, IQR 3-11), gefolgt von Patienten mit stroke-mimics (6, IQR 1-9) und Patienten mit TIA (2, IQR 1-3). Der mediane Messwert des Copeptin betrug bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall 19,1 pmol/L (IQR 11,2-48,5 pmol/L), bei Patienten mit TIA 9,4 (IQR 5,4-13,8 pmol/L) und bei Patienten mit stroke-mimics 33,31 pmol/L (IQR 7,57-255,7 pmol/L). Folgende Werte ergaben sich aus den Berechnungen der diagnostischen Performance des Copeptins bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall: bei 10 pmol/L Cut-Off: Sensitivität 80%, Spezifität 44%, PPV 64%, NPV 63%, Accuracy 63% bzw. bei 14 pmol/L Cut-Off: Sensitivität 55%, Spezifität 69%, PPV 69%, NPV 55%, Accuracy 61%. Damit bietet Copeptin keinen klinisch nutzbaren Vorteil in dieser Patientenpopulation.

Publikation 3

Publikation 3 untersucht die klinische Wertigkeit des Point-of-Care Tests für Troponin T im klinischen notfallmedizinischen Alltag und zeigt Verwendbarkeit und Limitationen eines PoC Troponin Tests gegenüber einem hochsensitiven laborbasierten Troponin-Test auf.

Als genehmigte klinische Kohorten-Studie (UTN: U1111-1140-5901) wurde Publikation 3 geplant und durchgeführt, um die diagnostische Genauigkeit (accuracy) eines PoC Troponin Tests mit der accuracy eines hsTnT Tests bei Patienten mit Verdacht auf ACS zu vergleichen. Dafür wurden alle Patienten der Notaufnahme der Charité Campus Virchow mit Troponin-Messung innerhalb von zwei Zeiträumen (11.10.2012 - 18.03.2013 und 19.08. - 30.11.2013) prospektiv eingeschlossen. Patienten mit bereits initial diagnostiziertem STEMI (klinische Strategie unabhängig von Laborwerten) oder chirurgische Fälle wurden ausgeschlossen. Die Blutentnahme (EDTA für PoC Test, Lithium-Heparin Plasma für hsTnT) erfolgte mit der initialen Entnahme bei Aufnahme der Notfallpatienten. Das PoC TnT wurde bestimmt mittels des AQT-90 PoC Geräts der Firma Radiometer Medical ApS (99. Perzentile: 17 ng/L), für die Messung des hsTnT im Zentrallabor wurde das Cobas e602 System von Roche Diagnostics verwendet (99. Perzentile: 14 ng/L). Primärer Endpunkt der Studie war die Krankenhaus-Hauptdiagnose NSTEMI (ICD-Code I21.4). Die von den behandelnden Ärzten kodierte Diagnosen wurden dem Krankenhausinformationssystem entnommen und basierten auf allen verfügbaren Troponin-Werten, sowie allen verfügbaren klinischen Informationen. Die

Krankenhaushauptdiagnose ist erlösrelevant und wird vom Medizinischen Dienst der Krankenkassen engmaschig überprüft. Für die Analyse der diagnostischen Wertigkeit wurden die Flächen unter den Grenzwertoptimierungskurven (Area Under the Receiver Operating Characteristic curve, AUROC) der beiden Diagnostik-Tests verglichen sowie die folgenden Wertigkeiten berechnet: Sensitivität, Spezifität, Negativ prädiktiver Wert (NPV), Positiv prädiktiver Wert (PPV), Präzision (accuracy).

Von insgesamt 4947 Patienten wurden 3423 analysiert, bei denen beide Troponinwerte desselben Zeitpunkts zur Verfügung standen. 2451 Patienten (71,3%) wiesen hs-TnT Werte oberhalb der Nachweisgrenze von 5ng/L auf (Limit of Detection, LOD), die POC-TnT Werte (LOD=10ng/L) lagen nur bei 833 Patienten (24,3%) über dem LOD. Oberhalb der 99. Perzentile lagen 35,1% (n=1201) der analysierten Patienten bezüglich des hsTnT-Wertes, beim POC-Wert waren dies 16,1% (n=550). 3,6% (n=142) der Patienten wurden mit NSTEMI diagnostiziert, 7,8% (n=267) mit instabiler Angina pectoris, 35,2% (n=1204) mit non-ACS Diagnosen und 53,4% (n=1828) wurden nur ambulant behandelt, hier liegt keine Krankenhaushauptdiagnose vor. 89,5% (n=111) der NSTEMI-Patienten und 7,4% (n=245) der Patienten ohne NSTEMI-Diagnose erhielten eine Herzkatheteruntersuchung. Bei 85,5% (n=106) der NSTEMI-Patienten lagen die initialen PoC-TnT-Werte oberhalb der 99. Perzentile, bei den hsTnT-Werten 92,7% (n=115). Demzufolge wiesen 9 NSTEMI Patienten hsTnT-Werte unterhalb der 99. Perzentile auf, wovon bei zwei Patienten die hsTnT-Werte bei Aufnahme unterhalb des LOD von 5ng/L lagen. Die PoC-TnT Werte bei NSTEMI-Patienten lagen zu 14,5% (n=18) unterhalb der 99. Perzentile, in 12,1% (n=15) der NSTEMI-Fälle lag der PoC-TnT Wert unterhalb der LOD von 10 ng/L. In der AUROC-Analyse zur Unterscheidung zwischen Patienten mit bzw. ohne NSTEMI konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. So liegt der Flächenwert für den hsTnT-Assay bei 0,912 (95% KI: 0,884-0,940), der Wert für den PoC-TnT Assay beträgt 0,896 (95% KI: 0,859-0,933). Die Kurven werden in Abbildung 2 gezeigt, eine Aufstellung der diagnostischen Wertigkeiten bei den verschiedenen Cut-Offs zeigt Tabelle 2.

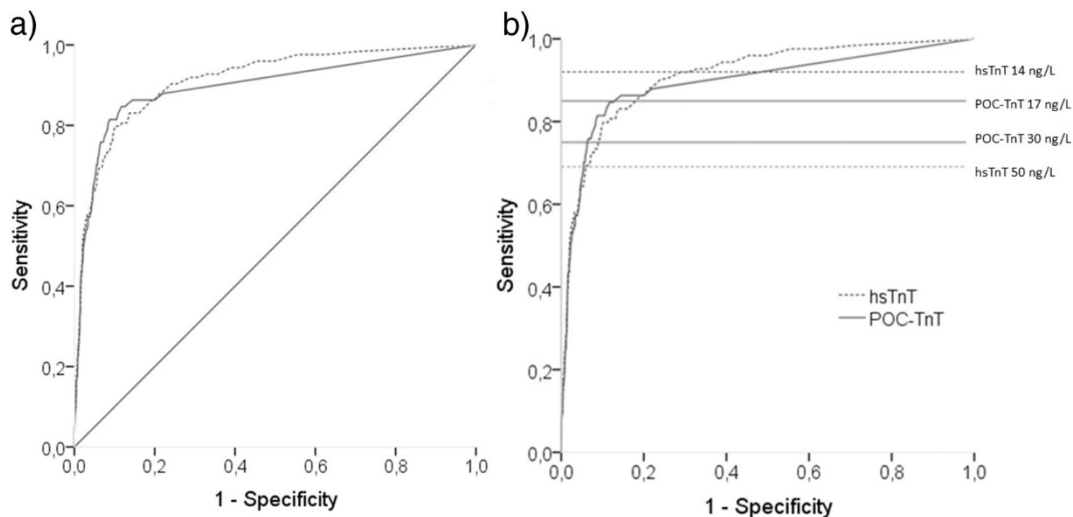


Abbildung 2: Grenzwertoptimierungskurven. 2a zeigt die ROC-Kurven für hsTnT (gepunktet) und PoC-TnT. In 2b sind die verschiedenen cut-offs der analysierten Assays mit eingezeichnet. Übernommen aus Slagman et al. IJC 2017

Diese Wertigkeiten sind bei den klinischen Cut-Offs vergleichbar für beide Assays. Die Werte bei Verwendung der 99. Perzentilen zeigen eine höhere Genauigkeit der PoC-TnT Assays. Die höchste Sensitivität in dieser Studie konnte für den hsTnT-Assay an der 99. Perzentile berechnet werden. Allerdings geht diese hohe Sensitivität zu Lasten der Spezifität, wenn man diese Werte mit dem höheren Cut-Off oder den Werten des PoC-TnT Assays vergleicht.

Tabelle 2: Diagnostische Wertigkeiten.

	hsTnT		POC-TnT	
	14ng/L	50ng/L	17ng/L	30ng/L
Sensitivity % (95%-CI)	92.74 (86.67-96.63)	69.35 (60.44-77.32)	85.48 (78.03-91.16)	75.81 (67.30-83.04)
Specificity % (95%-CI)	67.08 (65.45-68.68)	93.39 (92.49-94.22)	86.54 (85.33-87.69)	93.18 (92.27-94.02)
PPV % (95%-CI)	9.58 (7.97-11.38)	28.29 (23.30-33.71)	19.27 (16.06-22.82)	29.47 (24.52-34.80)
NPV % (95%-CI)	99.59 (99.23-99.81)	98.78 (98.33-99.14)	99.37 (99.01-99.63)	99.03 (98.62-99.35)
Accuracy % (95%-CI)	68.01 (66.42-69.57)	92.52 (91.59-93.38)	86.50 (85.31-87.63)	92.55 (91.62-93.41)

Aufgelistet sind die Wertigkeiten beider Assays bei den jeweiligen analysierten Cut-Offs. Übernommen aus Slagman et al. IJC 2017

Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Verwendbarkeit von Copeptin als Biomarker in der Akutdiagnostik verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungsbilder unter realen Bedingungen in der Notaufnahme evaluiert. Die Verwendung von Copeptin als Bestandteil einer Multimarkerstrategie zum frühen Ausschluss eines ACS und die

bedingte Eignung von Copeptin für die genauere Differenzierung bei Verdacht auf Schlaganfall konnten in eigenen klinischen Studien gezeigt werden. Des Weiteren wurde ein Vergleich zwischen einem PoC Troponin T Test und einem hsTnT Test durchgeführt, um die Eignung von PoC-Tests in der Notaufnahme zu validieren. Im Rahmen der verschiedenen Untersuchungen wurde ein PoC-Messgerät verwendet, das in der Routine der Notaufnahmen fest etabliert ist und unter Realbedingungen des Notfallmedizinischen Alltags eingesetzt wird.

Eignung und Limitationen von Copeptin in der ACS Diagnostik

Die in Europa derzeit geltenden Leitlinien zur Diagnose und Management des ACS [8] bilden das Erkrankungsbild ab als akute Herzerkrankung mit dem klaren Leitsymptom des Brustschmerzes und unterscheiden dieses Patientenkollektiv in zwei Gruppen:

- 1) Patienten mit persistenter ST-Streckenhebung (> 20min; STEMI), meist bedingt durch eine koronare Okklusion. Dieser Kompletverschluss relevanter Koronarien führt in der Folge zu einem Untergang von Myokard.

und

- 2) Patienten ohne persistente ST-Streckenhebung. Vor allem diese Gruppe ist klinisch häufig nicht eindeutig identifizierbar, da die Symptomatik breit variieren kann von beschwerdefrei über andauernde kardiale Ischämie und hämodynamischer Instabilität bis zum Herzstillstand.

Die körperliche Untersuchung sowie das EKG sind die ersten diagnostischen Untersuchungen, die meist schon präklinisch erfolgen können. Um den Untergang von Myokard schnell und sicher ausschließen zu können, ist eine Messung mittels geeigneter, vorzugsweise hochsensitiver, Biomarker verpflichtend [22, 23]. Dabei sind kardiale Troponine zu bevorzugen vor der weniger spezifischen Kreatinkinase, CK-MB oder Myoglobin [24]. Allerdings ist mit konventionellen Assays erst 2-4h nach einsetzen der myokardialen Nekrose eine aussagekräftige Troponinkonzentration messbar [25]. Mit der Weiterentwicklung hochsensitiver Troponin-Assays konnte dieser Zeitverzug deutlich verringert werden [26, 27] und deren Verwendung wird in den aktuellen Leitlinien von 2015 mit einem neuen 0h/1h Algorithmus bedingt als mögliche Alternative empfohlen, sofern die spezifischen hochsensitiven Assays verwendet werden [8]. Bezüglich Copeptin empfiehlt die Leitlinie einen Einsatz von Copeptin zur zusätzlichen Diagnostik, insbesondere wenn sensitive oder hochsensitive Troponin-Assays nicht zur Verfügung

stehen, auf der Basis unserer randomisierten Studie und Metanalysen zahlreicher klinischer Beobachtungsstudien [28]. Der Verwendung ausschließlich hochsensitiver Troponin Assays steht der in dieser Arbeit untersuchte Prozess der frühen Entlassung nach Anwendung einer Multimarkerstrategie aus Troponin und Copeptin gegenüber. Die Kombination des Troponins mit Copeptin nutzt, neben der Organspezifität des Troponins, die komplementär verlaufenden Kinetiken der Biomarkerkonzentrationen: während der rasch angestiegene Copeptinspiegel fällt, steigt die Troponinkonzentration an [29, 30]. Bisherige Studien konnten zwar den potentiellen Nutzen dieser Strategie bereits mehrfach zeigen [15, 31, 32], dabei handelte es sich jedoch ausschließlich um retrospektive Beobachtungsstudien. Die in Publikation 1 durchgeführte Studie war die erste randomisierte kontrollierte Untersuchung zur Sicherheit dieses Biomarker-Konzepts. Die Vorteile dieser Strategie liegen im schnellen und sicheren frühen Ausschluss eines akuten Myokardinfarktes (AMI) dank erhöhter Sensitivität und NPV im Vergleich zur Verwendung von solitärem Troponin bei Vorstellung des Patienten [28]. Wildi *et al.* untersuchten in Ihrer Studie ebenfalls Copeptin in Kombination mit drei verschiedenen sensitiven und drei hochsensitiven Assays hinsichtlich der diagnostischen Wertigkeit der verschiedenen Kombinationen [18]. Die wesentlichen Ergebnisse dieser Arbeit, eine signifikante Verbesserung der diagnostischen Wertigkeit (Sensitivität und NPV) durch die Biomarker-Kombination, und daraus resultierende Vorteile beim frühen rule-out eines NSTEMI bereits bei initialer Messung, liegen im Einklang mit der hier vorgestellten Studie. Auch eine vorherige Untersuchung von Giannitsis *et al.* konnte die Eignung dieser Kombination von Biomarkern zum rule-out von NSTEMI zeigen [33], dies sogar mit einem höheren Copeptin Grenzwert (14 pmol/L statt 10 pmol/L). Durch die Kombination von hsTnT und Copeptin konnte hier eine Sensitivität von 97,7% und ein NPV von 99,03% erreicht werden. Bedingt durch die Erfolgsgeschichte des kardiospezifischen Troponins und der Entwicklung der hochsensitiven Assays, werden allerdings NPVs unter 100% unter einigen Klinikern kritisch wahrgenommen, obwohl diese auch mit Troponin basierten Konzepten in der Regel nicht erreicht werden [34]. Obwohl hier die Sicherheit des Patienten zurecht im Vordergrund steht, zeigten Hoeller *et al.*, daß ein einzelner initialer hs-TnT Messwert nicht geeignet ist für einen sicheren Ausschluss eines akuten Myokardinfarktes [35]. Die vier verwendeten hochsensitiven Assays wiesen unterschiedliche NPVs zwischen 94,3% und 98% auf und 6-23% der Patienten mit AMI wiesen bei Vorstellung negative Troponinwerte auf. Um solche Risiken in der Copeptin-Gruppe nach Entlassung nicht zu übersehen, wurde in unserer Studie

ein kombinierter MACE-Endpunkt inklusive dringlicher PCIs nach Entlassung verwendet. Darüber hinaus war der Anteil der MACE Ereignisse bei Copeptin-negativen Patienten mit 0,6% extrem gering. Von 14 Copeptin-negativen Patienten mit MACE wurden 12 nicht vorzeitig aus der Notaufnahme entlassen, da sie eindeutige klinische Aufnahmegründe hatten (bspw. instabile Angina pectoris) und bei zwei dieser Patienten ein NSTEMI diagnostiziert wurde. Von der durchgeführten Koronarintervention profitierte keiner der Patienten. Die beiden entlassenen Patienten mit MACE mussten sich innerhalb des 30-tägigen Beobachtungszeitraums einer ungeplanten PCI bzw. einer koronaren Bypassoperation unterziehen. Diese Ereignisse sind allerdings nicht im Zusammenhang mit der frühen Entlassung zu sehen, da der Prozess nicht auf KHK-bedingte Ereignisse ausgelegt ist. Die frühzeitige Entlassung ist daher als sicher anzusehen, zumal beide Fälle im Rahmen der geplanten Routine gemäß Leitlinien diagnostiziert wurden und die Eingriffe geplant durchgeführt wurden. Im Verlauf der Beobachtungsphase nach Entlassung konnten 14 Patienten nicht mehr erreicht werden. In einer der durchgeführten Sensitivitätsanalysen wurden diese Fälle negativ bewertet, das primäre Studienergebnis wurde dadurch jedoch nicht beeinflusst. Trotz der mehrfach bestätigten Vorteile dieser Strategie weist sie auch Limitationen auf. Da Copeptin ein unspezifischer systemischer Marker für Stress ist, kann der klinische Nutzen bei der Evaluierung von Patienten mit Verdacht auf Myokardinfarkt nur durch die Kombination mit Troponin erreicht werden [36]. Auch gilt es zu berücksichtigen, daß zum Anwenden dieser wie auch anderer Biomarker-basierten Strategien ein klar definierter Ablauf unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehenden diagnostischen Möglichkeiten (vorrangig 12-Kanal EKG und gründliche körperliche Untersuchung) vom behandelnden Arzt eingehalten werden sollte, um zur maximalen Sicherheit des Patienten beizutragen [8, 28]. In diesem Kontext sind auch die 71 Fälle zu sehen, die trotz initial negativem Copeptin vom behandelnden Arzt in die Chest Pain Unit verlegt wurden. Des Weiteren haben diese und andere Studien gezeigt, daß der Zusatznutzen von Copeptin vermutlich beschränkt ist auf den frühen Ausschluß des Myokardinfarkts [18, 28, 33, 37], die Kombination mit Troponin ist keinesfalls geeignet für ein rule-in. Zu positiven Copeptinwerten bei negativem Troponin fehlen noch gesicherte Erkenntnisse. Die Ergebnisse dieser Studie haben gezeigt, daß eine sichere vorzeitige Entlassung nach sorgfältiger klinischer Abklärung und einem Ausschluß eines prävalenten Myokardinfarktes mittels einmaliger Messung von Troponin und Copeptin möglich ist. Es gilt zu beachten, daß dies für Patienten mit Verdacht auf Myokardinfarkt bei niedrigem bis mittlerem Risiko gilt (GRACE-Score unter 140). Um diesen Prozess

auszuweiten und weiter zu etablieren, bedarf es einer Bestätigung dieser Studienergebnisse durch Register.

Copeptin als Differenzierungsmarker in der akuten Schlaganfall-Diagnostik

Vorgegeben durch die aktuellen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie kann von den Symptomen eines vermuteten akuten Schlaganfalls nicht auf die zugrundeliegende Erkrankung geschlossen werden, besonders die Unterscheidung zwischen einem ischämischen und einem hämorrhagischen Schlaganfall ist nicht durch etwaige klinische Unterscheidungsmerkmale differenzierbar [38]. Empfohlene Maßnahmen zur Akutdiagnostik sind „zerebrale Bildgebung, ein 12-Kanal-EKG und Basis-Labordiagnostik“. Die Labordiagnostik umfasst dabei Blutzucker, Elektrolyte, INR wenn möglich, sowie die Erfassung des Lipidstatus (HDL, LDL, Cholesterin, Triglyceride). Da im Falle eines ischämischen Schlaganfalles nur ein enges Zeitfenster bleibt für eine Thrombolyse, ist eine schnelle, sichere und zielgerichtete Differentialdiagnostik nötig. Hierbei haben sich bisher keine Biomarker für die spezifische Differenzierung durchsetzen können. Häufig findet im klinischen Alltag als Hilfestellung zur Indikationsstellung einer möglichen Thrombolyse und zur Einordnung des Schweregrads eines Schlaganfalles der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) Anwendung. In vorangegangenen Studien konnte für Copeptin schon ein prognostischer Nutzen gezeigt werden, der Biomarker stand dabei in Korrelation zum NIHSS, der Größe der Läsion oder dem Volumen der intrakraniellen Blutung [39-41]. In der Analyse fällt auf, daß die Patienten mit Differentialdiagnosen zu Schlaganfall und TIA (stroke mimics) die höchsten Copeptin-Werte und die breiteste Verteilung zeigen. Dies ist erklärbar mit der umfangreichen Definition der stroke mimics und wird auch von anderen Forschern berichtet [42]. Die Arbeit von Wendt *et al.* bestätigt bei deutlich größerem Patientenkollektiv (n=561) ebenfalls den medianen Copeptin-Wert für TIA (9,5 pmol/L vs. 9,4 pmol/L), allerdings wurde hier im Gegensatz zu unserer Studie eine breitere Streuung, ähnlich zu den stroke-mimics, beobachtet. Eine Streuung des medianen Wertes findet sich auch in der Arbeit von de Marchis zur Identifizierung von ischämischem Schlaganfall (IQR 5,9-46,5 pmol/L) [43]. Diese Streuungen limitieren die Spezifität von Copeptin für die Differenzierung des Schlaganfalls erheblich, wobei als ursächlich die Bandbreite der zerebrovaskulären Erkrankungsbilder und individuelle Stressreaktionen diskutiert werden. Auch ein Zusammenhang zwischen der Nähe des Erkrankungsortes zum Freisetzungsort des Copeptins ist denkbar. Die geringe Fallzahl unserer Studie sowie

eine auf unseren Ergebnissen basierend berechnete Fallzahl von über 250 benötigten Patienten (80% Power) zeigen, daß eine mögliche diagnostische Bedeutung von Copeptin zur Differenzierung von ischämischem Schlaganfall, TIA und stroke mimics mit unseren Ergebnissen nicht beurteilt werden kann und weiterer Evaluierung bedarf. Die größeren Patientenkollektive von Wendt und de Marchis könnten allerdings auch auf eine limitierte solitäre Verwendbarkeit von Copeptin zur Differenzierung hindeuten, eine mögliche Verwendung mit anderen organspezifischen Biomarkern bleibt zu prüfen. Das Besondere an unserer Studie war die sehr frühe Gewinnung von Proben beim Erstkontakt von Patienten im Lysefenster. Die Idee, hier „proof of concept“ zu erbringen, war leider nicht erfolgreich.

Point-of-Care Diagnostik und seine Anwendbarkeit im klinischen Alltag

Um einen NSTEMI sicher diagnostizieren zu können, bedarf es bei der Biomarker-Diagnostik gemäß der Definition von Thygesen *et al.* einem nachgewiesenen Anstieg und / oder Abfall eines kardialen Biomarkers, wobei mindestens einer der gemessenen Werte über der 99. Perzentile liegen muß; kardiales Troponin ist bevorzugt zu verwenden [22]. Obwohl in der Praxis in Notaufnahmen häufig PoC-Systeme bevorzugt eingesetzt werden [44], empfiehlt die aktuelle Guideline zum Management von ACS die Verwendung von hochsensitiven Assays vor der Verwendung von PoC-Assays [8]. Als Begründung wird in den Guidelines angegeben, daß die meisten PoC-Assays nicht als sensitiv bzw. hochsensitiv angesehen werden können und daher der propagierte Zeitvorteil der PoC-Assays bei der Sensitivität, der diagnostischen Güte und dem NPV eingebüßt wird [24, 45]. Allerdings verweisen die Verfasser auch auf die technologische Weiterentwicklung der Assays. Die drei wesentlichen Entdeckungen dieser ersten Studie zum direkten Vergleich der diagnostischen Leistungsfähigkeit eines PoC-TnT Assay im Vergleich zu einem hochsensitiven TnT-Assay in einer großen Kohorte von Notfallpatienten sind daher überraschend:

- 1) Ein Vergleich der diagnostischen Güte der beiden Assays zeigt nur geringe Unterschiede (hsTnT AUC 0,912 vs PoC-TnT 0,896 und Tabelle 2).
- 2) In der ROC-Analyse zeigt sich, daß sich die beiden analysierten Assays hinsichtlich ihrer diagnostischen Wertigkeit bei NSTEMI nicht signifikant unterscheiden.
- 3) Der höchste NPV wurde mit dem hsTnT Assay an der 99. Perzentile ermittelt (99,59 bei 14 ng/L).

Vor dem Hintergrund der zunehmenden Patientenzahlen in Krankenhäusern konnten bereits verschiedene Studien zeigen, daß die Verwendung von PoC-Assays in der Routine-Diagnostik die Umlaufzeit der Testergebnisse deutlich reduziert [46-49]. Dies ist von besonderem klinischem Interesse, wenn ein Labor nicht rund um die Uhr zur Verfügung steht und damit empfohlene Zeitvorgaben nicht einzuhalten sind. Wenn ein solches Labor zur Verfügung steht, sind laut ESC-Leitlinie hochsensitive Troponin-Messungen zu bevorzugen. Vermehrte hochsensitive Messungen führen im klinischen Alltag aufgrund der hohen Sensitivität allerdings auch zu mehr positiven Messergebnissen, und damit aufwändigem Monitoring ohne Nachweis einer relevanten myokardialen Ischämie. Einer der Faktoren dieser Entwicklung sind die bisher nicht klar standardisierten „Delta-changes“ beim Anstieg bzw. Abfall des Troponinspiegels [23, 50]. Die meisten vorliegenden Studien zum Vergleich von Troponin-Assays vergleichen entweder zwei laborbasierte Tests, oder aber PoC-Assays mit konventionellen Troponin-Tests. Ter *et al.* verglichen in einer Studie mit 261 Rückstellproben von Notfallpatienten den PoC-Assay AQT-90 mit einem hochsensitiven laborbasierten Assay an der 99. Perzentile [51]. Die berichtete Sensitivität weicht deutlich ab von unserer Beobachtung (68% vs. 85,5%), wie auch der NPV des PoC-TnT Assays (95% vs. 99,37%). Die Sensitivität des verwendeten hsTnT Assays ist jedoch der unserer Arbeit sehr ähnlich (91% vs. 92,74%). In einer anderen Arbeit vergleichen Depuy *et al.* die gleichen Assays und berichten Werte von 170 Notfallpatienten mit Verdacht auf ACS, die unsere Beobachtungen bestätigen [52]. Allerdings berichten die Franzosen auch von 2 Patienten in dieser Studie mit erhöhten hsTnT Werten und PoC-TnT Werten unterhalb der 99. Perzentile. Diese Beobachtung ist hinnehmbar, da negative Testergebnisse einen Myokardinfarkt bei Vorstellung nicht ausschließen, allerdings ohne ST-Streckenhebungen auch keine unmittelbaren therapeutischen Konsequenzen unterlassen werden. Hinzu kommt, daß nur bei 15% der Patienten mit anderen Diagnosen als AMI ein hsTnT-Wert unterhalb der 99. Perzentile ermittelt werden konnte (69% in unserer Studie), was für die behandelnden Ärzte eine intensive Herausforderung bedeuten kann. Dazu muß bemerkt werden, daß beide Studien vergleichsweise klein sind und die Aussagen mit Bedacht interpretiert werden müssen. Hier liegt eine der Stärken der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie: diese große Kohortenstudie wurde unter Routinebedingungen der Notaufnahme und des Zentrallabors durchgeführt („real life conditions“), was zu hohen Fallzahlen und einer sehr geringen Selektionsverzerrung führt. Ein weiterer Vorteil dieser Studie ist, daß die erhobenen Diagnosen aus dem

klinischen Alltag stammen und daher die Wirkung und Bedeutung von diagnostischen Tests besser dargestellt werden kann, da diese Fälle nicht extra adjudiziert werden, wie es in einer klinischen Studie der Fall wäre. Nachteil der sekundären Datenanalyse ist hingegen, daß es zu fehlenden Daten kommen kann. Zur Bestätigung der Erkenntnisse dieser Studie wäre eine prospektive randomisierte Studie nötig. Klinische Prozessstudien sind in der Regel allerdings sehr schwer durchführbar aufgrund der Implementierung neuer Prozesse und damit dem Bedarf an mehr Personal und Zeit. Des Weiteren kann diese Studie nicht mit den Ergebnissen von TnI-Assays verglichen werden, da eine einheitliche Standardisierung hierfür nicht vorliegt. Gleiches gilt für eine mögliche geschlechtsspezifische Troponin-Freisetzung. In der Zusammenschau aller Aspekte dieser Studie kann postuliert werden, daß die Wahl eines Troponin-Assays entscheidend von den Rahmenbedingungen der Anwendung und dem klinischen Patientenmanagement abhängt. In dieser Kohorte konnte gezeigt werden, daß die diagnostische Leistung eines konventionellen PoC-Assays durchaus vergleichbar ist mit einem hsTnT-Assay. Wie zuvor erklärt, kann dies von besonderer Bedeutung sein, wenn eine hochsensitive Troponin-Messung nicht verfügbar ist. Die hochsensitive Troponinmessung kann zusätzliche Erkenntnisse liefern, die für spezielle klinische prognostische Fragestellungen von Bedeutung sein können. Allerdings erfordert die Implementierung eines hsTnT-Assays eine hohe Standardisierung klinischer Prozesse, die nicht aller Orten geleistet werden kann.

Schlussfolgerungen

Mittels spezifischer Diagnostik konnte gezeigt werden, daß das NSTEMI rule-out und die frühe Entlassung durch die Kombination von Copeptin und Troponin sicher durchgeführt werden kann und sowohl der Patient, als auch der behandelnde Arzt ohne Sicherheitseinbußen von dieser Strategie profitieren können. Diese Daten liegen nach wie vor nur für Copetin/Troponin nicht aber für hs Troponin vor.

Für eine Verwendung von Copeptin zur Differenzierung des akuten Schlaganfalles deuten die vorliegenden Daten auf eine nur sehr limitierte Verwendungsmöglichkeit hin und eine weitere Erforschung des Copeptins als solitärer Differenzierungsmarker erscheint nicht sinnvoll.

Die Implementierung und Verwendung von Point-of-Care Geräten zur Troponin-Messung im notfallmedizinischen Alltag konnte erfolgreich validiert werden und bietet im

zeitkritischen Kontext der Notfallmedizin eine sichere Alternative zur hochsensitiven Troponinmessung im Zentrallabor.

Literaturverzeichnis

1. Bundesamt, S., *Grunddaten der Krankenhäuser*. Fachserie 12, 2015. **Reihen 6.1.1 und 6.1.2**.
2. Khullar, D., A.K. Jha, and A.B. Jena, *Reducing Diagnostic Errors--Why Now?* N Engl J Med, 2015. **373**(26): p. 2491-3.
3. Bundesamt, S., *Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern*. Fachserie 12, 2015. **Reihe 6.2.1**.
4. Bundesamt, S., *Die 10 häufigsten Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen 2015*. www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HerzKreislaufErkrankungen.html. **abgerufen am 20.08.2017**.
5. Hacke, W., G. Donnan, C. Fieschi, M. Kaste, R. von Kummer, J.P. Broderick, T. Brott, M. Frankel, J.C. Grotta, E.C. Haley, Jr., T. Kwiatkowski, S.R. Levine, C. Lewandowski, M. Lu, P. Lyden, J.R. Marler, S. Patel, B.C. Tilley, G. Albers, E. Bluhmki, M. Wilhelm, S. Hamilton, A.T. Investigators, E.T. Investigators, and N.r.-P.S.G. Investigators, *Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials*. Lancet, 2004. **363**(9411): p. 768-74.
6. Milosevic, A., Z. Vasiljevic-Pokrajcic, D. Milasinovic, J. Marinkovic, V. Vukcevic, B. Stefanovic, M. Asanin, M. Dikic, S. Stankovic, and G. Stankovic, *Immediate Versus Delayed Invasive Intervention for Non-STEMI Patients: The RIDDLE-NSTEMI Study*. JACC Cardiovasc Interv, 2016. **9**(6): p. 541-9.
7. Mockel, M., J. Searle, R. Muller, 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.
8. 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 S.T.S.E.o.t.E.S.o.C. Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent, *2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2016. **37**(3): p. 267-315.
9. Laskowitz, D.T., S.E. Kasner, J. Saver, K.S. Rempel, E.C. Jauch, and B.S. Group, *Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) study*. Stroke, 2009. **40**(1): p. 77-85.
10. Bustamante, A., E. Lopez-Cancio, S. Pich, A. Penalba, D. Giral, T. Garcia-Berrococo, C. Ferrer-Costa, T. Gasull, M. Hernandez-Perez, M. Millan, M. Rubiera, P. Cardona, L. Cano, H. Quesada, M. Terceno, Y. Silva, M. Castellanos, M. Garces, S. Reverte, X. Ustrell, R. Mares, J.J. Baiges, J. Serena, F. Rubio, E. Salas, A. Davalos, and J. Montaner, *Blood Biomarkers for the Early Diagnosis of Stroke: The Stroke-Chip Study*. Stroke, 2017.
11. Katus, H.A., A. Remppis, S. Looser, K. Hallermeier, T. Scheffold, and W. Kubler, *Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients*. J Mol Cell Cardiol, 1989. **21**(12): p. 1349-53.
12. Jaffe, A.S., J. Ravkilde, R. Roberts, U. Naslund, F.S. Apple, M. Galvani, and H. Katus, *It's time for a change to a troponin standard*. Circulation, 2000. **102**(11): p. 1216-20.
13. Morrow, D.A., C.P. Cannon, R.L. Jesse, L.K. Newby, J. Ravkilde, A.B. Storrow, A.H. Wu, R.H. Christenson, F.S. Apple, G. Francis, W. Tang, and B. National Academy of Clinical, *National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes*. Clin Chem, 2007. **53**(4): p. 552-74.

14. Thygesen, K., J.S. Alpert, H.D. White, and E.S.C.A.A.H.A.W.H.F.T.F.f.t.R.o.M.I. Joint, *Universal definition of myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(22): p. 2173-95.
15. 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.
16. Katan, M., N. Morgenthaler, I. Widmer, J.J. Puder, C. Konig, B. Muller, and M. Christ-Crain, *Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level*. Neuro Endocrinol Lett, 2008. **29**(3): p. 341-6.
17. De Marchis, G.M., M. Katan, A. Weck, C. Brekenfeld, H.P. Mattle, D. Buhl, B. Muller, M. Christ-Crain, and M. Arnold, *Copeptin and risk stratification in patients with ischemic stroke and transient ischemic attack: the CoRisk study*. Int J Stroke, 2013. **8**(3): p. 214-8.
18. 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.
19. Nickel, C.H., R. Bingisser, and N.G. Morgenthaler, *The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department*. BMC Med, 2012. **10**: p. 7.
20. McDonnell, B., S. Hearty, P. Leonard, and R. O'Kennedy, *Cardiac biomarkers and the case for point-of-care testing*. Clin Biochem, 2009. **42**(7-8): p. 549-61.
21. Hwang, U., K. Baumlin, J. Berman, N.K. Chawla, D.A. Handel, K. Heard, E. Livote, J.M. Pines, M. Valley, and K. Yadav, *Emergency department patient volume and troponin laboratory turnaround time*. Acad Emerg Med, 2010. **17**(5): p. 501-7.
22. Thygesen, K., J.S. Alpert, A.S. Jaffe, M.L. Simoons, B.R. Chaitman, H.D. White, E.S.C.A.A.H.A.W.H.F.T.F.f.t.U.D.o.M.I. Writing Group on the Joint, 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. Gheorghide, 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 E.S.C.C.f.P. Guidelines, *Third universal definition of myocardial infarction*. Eur Heart J, 2012. **33**(20): p. 2551-67.
23. 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 E.S.C.W.G.o.A.C.C. Study Group on Biomarkers in Cardiology of, *How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care*. Eur Heart J, 2012. **33**(18): p. 2252-7.
24. Mueller, C., *Biomarkers and acute coronary syndromes: an update*. Eur Heart J, 2014. **35**(9): p. 552-6.
25. 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.
26. Haaf, P., B. Drexler, T. Reichlin, R. Twerenbold, M. Reiter, J. Meissner, N. Schaub, C. Stelzig, M. Freese, A. Heinzemann, C. Meune, C. Balmelli, H. Freidank, K. Winkler, K. Denhaerynck, W. Hochholzer, S. Osswald, and C. Mueller, *High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease*. Circulation, 2012. **126**(1): p. 31-40.
27. Rubini Gimenez, M., R. Hoeller, T. Reichlin, C. Zellweger, R. Twerenbold, M. Reiter, B. Moehring, K. Wildi, T. Mosimann, M. Mueller, B. Meller, T. Hochgruber, R. Ziller, S.M. Sou, K. Murray, K. Sakarikos, S. Ernst, J. Gea, I. Campodarve, C. Vilaplana, P. Haaf, S. Steuer, J. Minners, S. Osswald,

- and C. Mueller, *Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin*. *Int J Cardiol*, 2013. **168**(4): p. 3896-901.
28. Mockel, M., J. Searle, C. Hamm, A. Slagman, S. Blankenberg, K. Huber, H. Katus, C. Liebetrau, C. Muller, R. Muller, 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.
 29. Keller, T., T. Zeller, F. Ojeda, S. Tzikas, L. Lillpopp, C. Sinning, P. Wild, S. Genth-Zotz, A. Warnholtz, E. Giannitsis, M. Mockel, C. Bickel, D. Peetz, K. Lackner, S. Baldus, T. Munzel, and S. Blankenberg, *Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction*. *JAMA*, 2011. **306**(24): p. 2684-93.
 30. Slagman, A., J. Searle, C. Muller, and M. Mockel, *Temporal release pattern of copeptin and troponin T in patients with suspected acute coronary syndrome and spontaneous acute myocardial infarction*. *Clin Chem*, 2015. **61**(10): p. 1273-82.
 31. Reichlin, T., W. Hochholzer, C. Stelzig, K. Laule, H. Freidank, N.G. Morgenthaler, A. Bergmann, M. Potocki, M. Noveanu, T. Breidthardt, 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.
 32. 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.B. 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. 150-160.
 33. 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.
 34. Lipinski, M.J., N.C. Baker, R.O. Escarcega, R. Torguson, F. Chen, S.J. Aldous, M. Christ, P.O. Collinson, S.W. Goodacre, J. Mair, K. Inoue, U. Lotze, M. Sebbane, J.P. Cristol, Y. Freund, C. Chenevier-Gobeaux, C. Meune, K.M. Eggers, R. Pracon, D.H. Schreiber, A.H. Wu, J. Ordonez-Llanos, A.S. Jaffe, R. Twerenbold, C. Mueller, and R. Waksman, *Comparison of conventional and high-sensitivity troponin in patients with chest pain: a collaborative meta-analysis*. *Am Heart J*, 2015. **169**(1): p. 6-16 e6.
 35. Hoeller, R., M. Rubini Gimenez, T. Reichlin, R. Twerenbold, C. Zellweger, B. Moehring, K. Wildi, M. Freese, C. Stelzig, B. Hartmann, M. Stoll, T. Mosimann, M. Reiter, P. Haaf, M. Mueller, B. Meller, T. Hochgruber, C. Balmelli, S.M. Sou, K. Murray, H. Freidank, S. Steuer, J. Minners, S. Osswald, and C. Mueller, *Normal presenting levels of high-sensitivity troponin and myocardial infarction*. *Heart*, 2013. **99**(21): p. 1567-72.
 36. Jochberger, S., N.G. Morgenthaler, V.D. Mayr, G. Luckner, V. Wenzel, H. Ulmer, S. Schwarz, W.R. Hasibeder, B.E. Friesenecker, and M.W. Dunser, *Copeptin and arginine vasopressin concentrations in critically ill patients*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. **91**(11): p. 4381-6.
 37. Afzali, D., M. Erren, H.J. Pavenstadt, J.O. Vollert, S. Hertel, J. Waltenberger, H. Reinecke, and P. Lebedz, *Impact of copeptin on diagnosis, risk stratification, and intermediate-term prognosis of acute coronary syndromes*. *Clin Res Cardiol*, 2013. **102**(10): p. 755-63.
 38. Hennerici M. G., K.R.e.a., *S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie., 2017.
 39. Katan, M., F. Fluri, N.G. Morgenthaler, P. Schuetz, C. Zweifel, R. Bingisser, K. Muller, S. Meckel, A. Gass, L. Kappos, A.J. Steck, S.T. Engelter, B. Muller, and M. Christ-Crain, *Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke*. *Ann Neurol*, 2009. **66**(6): p. 799-808.

40. Urwyler, S.A., P. Schuetz, F. Fluri, N.G. Morgenthaler, C. Zweifel, A. Bergmann, R. Bingisser, L. Kappos, A. Steck, S. Engelter, B. Muller, M. Christ-Crain, and M. Katan, *Prognostic value of copeptin: one-year outcome in patients with acute stroke*. *Stroke*, 2010. **41**(7): p. 1564-7.
41. Zweifel, C., M. Katan, P. Schuetz, M. Siegemund, N.G. Morgenthaler, A. Merlo, B. Mueller, and M. Christ-Crain, *Copeptin is associated with mortality and outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage*. *BMC Neurol*, 2010. **10**: p. 34.
42. Wendt, M., M. Ebinger, A. Kunz, M. Rozanski, C. Waldschmidt, J.E. Weber, B. Winter, P.M. Koch, C.H. Nolte, S. Hertel, T. Ziera, H.J. Audebert, and S. Consortium, *Copeptin Levels in Patients With Acute Ischemic Stroke and Stroke Mimics*. *Stroke*, 2015. **46**(9): p. 2426-31.
43. De Marchis, G.M., M. Katan, A. Weck, F. Fluri, C. Foerch, O. Findling, P. Schuetz, D. Buhl, M. El-Koussy, H. Gensicke, M. Seiler, N. Morgenthaler, H.P. Mattle, B. Mueller, M. Christ-Crain, and M. Arnold, *Copeptin adds prognostic information after ischemic stroke: results from the CoRisk study*. *Neurology*, 2013. **80**(14): p. 1278-86.
44. Layfield, C., J. Rose, A. Alford, S.R. Snyder, F.S. Apple, F.M. Chowdhury, M.C. Kontos, L.K. Newby, A.B. Storrow, M. Tanasijevic, E. Leibach, E.B. Liebow, and R.H. Christenson, *Effectiveness of practices for improving the diagnostic accuracy of Non ST Elevation Myocardial Infarction in the Emergency Department: A Laboratory Medicine Best Practices systematic review*. *Clin Biochem*, 2015. **48**(4-5): p. 204-12.
45. Apple, F.S., *A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard*. *Clin Chem*, 2009. **55**(7): p. 1303-6.
46. Di Serio, F., G. Antonelli, P. Trerotoli, M. Tampoia, A. Matarrese, and N. Pansini, *Appropriateness of point-of-care testing (POCT) in an emergency department*. *Clin Chim Acta*, 2003. **333**(2): p. 185-9.
47. Lee-Lewandrowski, E., D. Corboy, K. Lewandrowski, J. Sinclair, S. McDermot, and T.I. Benzer, *Implementation of a point-of-care satellite laboratory in the emergency department of an academic medical center. Impact on test turnaround time and patient emergency department length of stay*. *Arch Pathol Lab Med*, 2003. **127**(4): p. 456-60.
48. Caragher, T.E., B.B. Fernandez, F.L. Jacobs, and L.A. Barr, *Evaluation of quantitative cardiac biomarker point-of-care testing in the emergency department*. *J Emerg Med*, 2002. **22**(1): p. 1-7.
49. Collinson, P.O., *The need for a point of care testing: an evidence-based appraisal*. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 1999. **230**: p. 67-73.
50. Jaffe, A.S., M. Moeckel, E. Giannitsis, K. Huber, J. Mair, C. Mueller, M. Plebani, K. Thygesen, and B. Lindahl, *In search for the Holy Grail: suggestions for studies to define delta changes to diagnose or exclude acute myocardial infarction: a position paper from the study group on biomarkers of the Acute Cardiovascular Care Association*. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2014. **3**(4): p. 313-6.
51. Ter Avest, E., A. Visser, B. Reitsma, R. Breedveld, and A. Wolthuis, *Point-of-care troponin T is inferior to high-sensitivity troponin T for ruling out acute myocardial infarction in the emergency department*. *Eur J Emerg Med*, 2016. **23**(2): p. 95-101.
52. Dupuy, A.M., M. Sebbane, F. Roubille, T. Coste, A.S. Bargnoux, S. Badiou, N. Kuster, and J.P. Cristol, *Analytical evaluation of point of care cTnT and clinical performances in an unselected population as compared with central laboratory highly sensitive cTnT*. *Clin Biochem*, 2015. **48**(4-5): p. 334-9.

Anteilerklärung

Johannes Freiherr von Recum hatte folgenden Anteil an den eingereichten Publikationen:

Publikation 1: Martin Möckel, Julia Searle, Christian Hamm, Anna Slagman, Stefan Blankenberg, Kurt Huber, Hugo Katus, Chritoph Liebetrau, Christian Müller, Reinhold Muller, Philipp Peitsmeyer, Johannes von Recum, Milos Tajsic, Joern Ole Vollert, Evangelos Giannitsis, *“Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study”*, European Heart Journal, 2015

Beitrag im Einzelnen:

Mitarbeit an der Studienplanung und Rekrutierung geeigneter Studienpatienten an mehreren Zentren, verantwortlich für die Einholung der Follow-Up Daten und Dateneingabe. Mitarbeit an der Auswertung und Interpretation der Daten sowie kritische Revision des Manuskriptes.

Publikation 2: Johannes von Recum, Julia Searle, Anna Slagman, Joern Ole Vollert, Matthias Endres, Martin Möckel, Martin Ebinger, *“Copeptin: Limited Usefulness in Early Stroke Differentiation?”*, Stroke Research and Treatment, 2015

Beitrag im Einzelnen:

Planung und verantwortliche Durchführung der Rekrutierung geeigneter Studienpatienten sowie Bestimmung der relevanten Blutparameter, Aufarbeitung der erhobenen Daten und Mitarbeit bei der Analyse, Verfassen großer Teile der Publikation sowie kritische Revision des Manuskriptes.

Publikation 3: Anna Slagman*, Johannes von Recum*, Martin Möckel, Fabian Holert, Dirk Meyer zum Büschenfelde, Christian Müller, Julia Searle, *“Diagnostic performance of a high-sensitive troponin T assay and a troponin T point of care assay in the clinical routine of an Emergency Department: A clinical cohort study”*, International Journal of Cardiology, 2017

Beitrag im Einzelnen:

Planung, Etablierung und Verantwortung für Mess-Strategie, Messung und Nachmessung (sofern erforderlich) der erhobenen Parameter, Aufarbeitung der Daten sowie kritische Revision des Manuskriptes.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Vorgelegte Publikationen

Publikation 1

Martin Möckel, Julia Searle, Christian Hamm, Anna Slagman, Stefan Blankenberg, Kurt Huber, Hugo Katus, Christoph Liebetrau, Christian Müller, Reinhold Muller, Philipp Peitsmeyer, Johannes von Recum, Milos Tajsic, Joern Ole Vollert, Evangelos Giannitsis, *“Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study”*, European Heart Journal, 2015, Edition 36(6): pp.369-376 - **Impact Factor: 15,203**

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu178>

Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study

Martin Möckel^{1*}, Julia Searle¹, Christian Hamm^{2,3}, Anna Slagman¹, Stefan Blankenberg⁴, Kurt Huber⁵, Hugo Katus⁶, Christoph Liebetrau^{2,3}, Christian Müller⁷, Reinhold Müller⁸, Philipp Peitsmeyer⁴, Johannes von Recum¹, Milos Tajsic⁵, Jörn O. Vollert⁹, and Evangelos Giannitsis⁶

¹Division of Emergency Medicine and CPU, Department of Cardiology, Campus Virchow-Klinikum and Campus Charité Mitte, Charité-University Medicine Berlin, Augustenburger Platz 1, Berlin 13353, Germany; ²Kerckhoff Heart and Thoraxcenter, Bad Nauheim, Germany; ³Medical Clinic I, University Hospital Gießen, Gießen, Germany; ⁴Department of General and Interventional Cardiology, University Heart Centre Hamburg, Hamburg, Germany; ⁵Department of Cardiology and Internal Emergency Medicine, Wilhelminenspital, Vienna, Austria; ⁶Department of Angiology, Cardiology and Pneumology, University Hospital Heidelberg, Germany; ⁷Department of Cardiology, Universitätsspital Basel, Switzerland; ⁸School of Public Health and Tropical Medicine, James Cook University, Townsville, Australia; and ⁹Thermo Fisher Scientific, Clinical Diagnostics, B.R.A.H.M.S GmbH, Hennigsdorf, Germany

Received 12 November 2013; revised 28 January 2014; accepted 2 April 2014; online publish-ahead-of-print 30 April 2014

See page 333 for the editorial comment on this article (doi:10.1093/eurheartj/ehu211)

Aims

This randomized controlled trial (RCT) evaluated whether a process with single combined testing of copeptin and troponin at admission in patients with low-to-intermediate risk and suspected acute coronary syndrome (ACS) does not lead to a higher proportion of major adverse cardiac events (MACE) than the current standard process (non-inferiority design).

Methods and results

A total of 902 patients were randomly assigned to either standard care or the copeptin group where patients with negative troponin and copeptin values at admission were eligible for discharge after final clinical assessment. The proportion of MACE (death, survived sudden cardiac death, acute myocardial infarction (AMI), re-hospitalization for ACS, acute unplanned percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass grafting, or documented life threatening arrhythmias) was assessed after 30 days. Intention to treat analysis showed a MACE proportion of 5.17% [95% confidence intervals (CI) 3.30–7.65%; 23/445] in the standard group and 5.19% (95% CI 3.32–7.69%; 23/443) in the copeptin group. In the per protocol analysis, the MACE proportion was 5.34% (95% CI 3.38–7.97%) in the standard group, and 3.01% (95% CI 1.51–5.33%) in the copeptin group. These results were also corroborated by sensitivity analyses. In the copeptin group, discharged copeptin negative patients had an event rate of 0.6% (2/362).

Conclusion

After clinical work-up and single combined testing of troponin and copeptin to rule-out AMI, early discharge of low-to-intermediate risk patients with suspected ACS seems to be safe and has the potential to shorten length of stay in the ED. However, our results need to be confirmed in larger clinical trials or registries, before a clinical directive can be propagated.

Keywords

Copeptin • Acute coronary syndrome (ACS) • Rule-out • Acute myocardial infarction (AMI) • Randomized controlled trial (RCT)

* Corresponding author. Tel: +49 30 450 553 203, Fax: +49 30 450 7 553203, Email: martin.moecke@charite.de

© The Author 2014. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

Introduction

Rule-out of acute myocardial infarction (AMI) is a major challenge in Emergency Medicine. Around 10% of all internal medicine emergency patients present to the Emergency Department (ED) with chest pain, but only ~10% of these patients have an AMI as the underlying disease.¹ Due to the potential hazards of overseeing an evolving MI, most patients are subjected to 6–12 h observation on chest pain units (CPU) with the effect of an excellent prognosis at high costs.^{2,3}

Copeptin (CT-pro-vasopressin) is a marker of acute (haemodynamic) stress⁴ and is elevated immediately at presentation of patients with AMI.⁵ A series of observational studies have shown that due to complementary pathophysiology and kinetics, copeptin in combination with conventional and high sensitivity (hs) cardiac troponin (cTn) is an excellent rule-out marker for AMI^{5–11} with a high negative predictive value (NPV) of up to 99%. Some studies were not able to reproduce this high NPV^{12,13} or to show an added value when copeptin was combined with hsTn.^{14,15} These results could partially be influenced by late copeptin testing,¹² which impacts the ability to detect an early copeptin rise, by late patient presentation or by the selection of patient cohorts including high-risk patients. These factors would lead to a higher prevalence of positive hsTn test results at presentation, thus increasing the NPV for hsTn alone. Additionally, most studies used a copeptin assay which did not allow choosing a cut-off below 14 pmol/L.

So far, it has not been prospectively tested whether patients with negative copeptin and troponin test results can safely be discharged to outpatient care. The instant rule-out of AMI has a potentially high impact on future clinical practice, but safety of this strategy has to be assured.

We conducted a randomized controlled trial (RCT) to assess the safety of an early discharge after rule-out of AMI with a single combined testing of troponin and copeptin at presentation to the ED/CPU when compared with the current standard process with serial troponin measurements in low-to-intermediate risk patients with suspected acute coronary syndrome (ACS). The primary endpoint was the proportion of major adverse cardiac events (MACE) at 30 days, including events during the index stay. Given that the current process of evaluating patients with ACS is regarded as very safe, a non-inferiority design was chosen to test the hypothesis.

Methods

Participants

This is a multi-centre, interventional clinical process RCT. The methods are reported in full in the protocol (notfallmedizin.charite.de/forschung_lehre/nord_campi/forschung/biomarkers_in_cardiology/). Participants were recruited in the EDs and/or CPUs in five German, one Swiss, and one Austrian site from April 2011 until May 2013. Patients were eligible if they were aged ≥ 18 years, presented with signs and symptoms of ACS, and had a negative troponin value at presentation. Patients were excluded if they were diagnosed with ST-elevation myocardial infarction (STEMI), if hospital admission was indicated due to high risk as defined in current guidelines (continuing chest pain or recurrent episodes of chest pain under therapy, GRACE score above 140), and if hospital admission was necessary for any other reasons.

The study complies with the Declaration of Helsinki and received ethics approvals from all study sites' ethics committees. All patients provided written informed consent. The study is registered at the German Clinical Trials Register (DRKS00000276), the International Clinical Trials Registration platform of the WHO (UTN U1111-1118-1665), and at ClinicalTrials.gov (NCT0149873).

Procedures

Patients were enrolled by the treating physician and randomized using 1:1 computer-generated block randomization stratified by centre (DatInf® RandList, DatInf GmbH, Tübingen). Copeptin was measured from the same initial blood draw as the first troponin value after written informed consent and randomization.

In the standard group, patients were managed according to the current guidelines for the management of patients with suspected ACS. The copeptin values were measured but not revealed to the treating staff to assure standard care.

In the copeptin group, further patient management was dependent on the copeptin result. In case of a negative result, patients were considered low risk and could be discharged into ambulant care. Before discharge, patients had a final visit to secure their well-being. The final discharge decision was at the discretion of the attending physician who was allowed to overrule the biomarker result. All discharged patients had an outpatient cardiology appointment within a maximum of 3 days after discharge. In case of a positive copeptin result, patients were managed like the standard group.

All patients were contacted at 30 days to assess their outcome (Supplementary material online, Figure S1).

Outcome

Primary endpoint was the proportion of combined MACE, defined as all-cause death or survived sudden cardiac death, AMI, re-hospitalization for ACS, acute unplanned percutaneous coronary intervention (PCI), coronary artery bypass grafting (CABG), and documented life-threatening arrhythmias (ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, atrio-ventricular-block III) within 30 days, including events during the index hospital stay.

Acute myocardial infarction was defined as per Universal Definition.¹⁶ Every patient was assigned only one MACE with priority of the event that occurred first.

Secondary endpoints were proportion of coronary angiography (CA), split MACE at 30 and all MACE at 90 days, major bleeding events (as per TIMI definition), and length of stay (LOS).

All MACE and bleeding events were adjudicated by two independent Cardiologists blinded to copeptin result and group assignment.

Biomarker testing

Copeptin was measured from the routine blood sample at admission, using the Thermo Scientific BRA-HMS Copeptin ultrasensitive Kryptor assay. The assay has a detection limit of 0.9 pmol/L and a functional assay sensitivity of < 2 pmol/L. A value of 10 pmol/L and above was considered positive. The cut-off was chosen with reference to Keller et al.⁵ who determined different cut-offs in a reference population and tested the diagnostic performance of these cut-offs in an ACS population.

Troponin was tested as by routine practice at the individual sites. A conventional troponin T (TnT) POCT assay (AQT 90 -Radiometer) was used at two sites (cut-off > 30 ng/L).

High-sensitive TnT (Roche) was used at four sites for all and at two sites for further serial troponin measurements (cut-off > 14 ng/L). One site used troponin I (Siemens Dimension®-System) (cut-off level 56 ng/L)

until November 2012 and troponin I (Siemens Dimension Vista[®]-System) thereafter (cut-off level 45 ng/L).

Additional blood samples were drawn as per standard practice after 3–6 h.

Statistical analysis

All data were entered into an online electronic case report form. Statistical analyses were performed using the software packages SPSS (IBM[®] SPSS Statistics, Version 21) and SAS Version 9.3 (SAS[®] Institute Inc.).

Statistical testing of categorical variables was performed using exact binomial tests; for numerical variables, *t*-tests (in case of normal distribution) or Wilcoxon tests (no normal distribution) were used. For the comparison between more than two groups, Kruskal–Wallis test was used. A *P*-value below 0.05 was considered significant.

The study hypothesis was non-inferiority of the copeptin process against the standard process regarding the primary endpoint. The power calculation was based on an anticipated proportion of MACE within 30 days of 10%.^{17–19} Confidence intervals (CI) for differences were calculated as one-sided 97.5% CI using the Wilson procedure with a correction for continuity.²⁰ The non-inferiority margin was set at 5%. Note: This means, that non-inferiority of the new process can be accepted if the lower bound of the one-sided 97.5% CI of MACE difference between both study groups does not exceed the 5% margin. The rationale for this margin was based on own data, previous studies, and expert consensus. The sample size calculation resulted in a required number of 446 participants per group (892 overall) with a power of 80% and a level of significance of 5%.

In the intention to treat (ITT) analysis for the primary endpoint, all patients were analysed as randomized irrespective of protocol deviations, excluding all patients with an unknown outcome.

In the per protocol (PP) analysis, all patients with protocol deviations (*n* = 40), over-rulers (*n* = 71), as well as patients with unknown outcome (*n* = 14) were excluded. Additionally, sensitivity analyses, assuming that all patients who were lost to follow-up (FU) (*n* = 14) developed either a good (no MACE) or a poor (MACE) outcome, were conducted. Patients with protocol deviations were not excluded from this sensitivity analysis and were analysed as randomized. Confidence intervals for the primary endpoint were calculated as exact binomial 95% CIs.

Results

Patient characteristics

A total of 902 patients were randomized to either the standard (*n* = 451) or the copeptin (*n* = 451) group (Figure 1). Randomisation proved successful with very similar patient characteristics, risk profile, and medical history profile in the two groups (Table 1).

Outcome

A total of 46 of all patients developed a MACE during the 30-day FU period. The absolute number of patients with MACE was equal between the two groups (*n* = 23 for both; Table 2, Figure 2). Intention to treat analysis showed a MACE proportion of 5.17% (95% CI 3.30–7.65%) in the standard group and 5.19% (95% CI 3.32–7.69%) in the copeptin group (Table 2). In the PP analysis, the MACE proportion was 5.34% (95% CI 3.38–7.97%) in the standard group, and 3.01% (95% CI 1.51–5.33%) in the copeptin group. In all four sensitivity

analyses, including extreme case analyses, the non-inferiority margin was not exceeded by the one-sided 97.5% CI (Figure 3).

More information on the outcome data of the compound endpoint is shown in Supplementary material online, Table S1 and Supplementary material online, Figure S2. No MIs or deaths occurred in the discharged copeptin-negative patients of the copeptin group. Detailed information on copeptin-negative patients with MACE is shown in the Supplementary material online, Table S3. Diagnoses, in-hospital course, in-hospital procedures, and length of hospital stay are shown in Supplementary material online, Table S2. Of all patients, 39.8% (359/902) were discharged from the ED. In the copeptin group, 67.6% (305/451) were discharged from the ED as opposed to 12.0% (54/451) in the standard group (*P* < 0.001; Table 3).

Of the copeptin-negative patients in the copeptin group, 80.7% (296/367) were discharged from the ED, as opposed to 11.6% (41/353) of copeptin negative patients in the standard group (*P* < 0.001; Supplementary material online, Table S2). The LOS for patients discharged after MI exclusion was analysed in all patients who were discharged the same day, or the day after presentation to the ED in order to also include patients who were admitted to the CPU for ACS evaluation. Median LOS was significantly shorter in the copeptin group (4 (IQR 2–6) h) than in the standard group (7 (IQR 4–9) h, *P* < 0.001).

The PCI/CA ratio was higher in the copeptin group (47.3%) when compared with the standard group (36.6%), without reaching statistical significance (*P* = 0.307; Table 3).

Discussion

The current study provides evidence that with appropriate clinical selection of low-to-intermediate risk patients with suspected ACS, the combination of negative troponin and negative copeptin at presentation on the basis of a thorough clinical evaluation helps identify patients who can safely be discharged into outpatient care. The MACE proportion at 30 days did not differ between the two groups confirming non-inferiority of the new process. Secondary endpoint analysis shows that the new process is effective with a reduced length of hospital stay and a higher proportion of discharges directly from the ED.

Standard process and promises of high sensitivity cardiac troponin

The standard clinical process for the acute diagnostic assessment of suspected ACS is described in current guidelines.²¹ These guidelines focus on troponin measured with hs assays and on delta changes, as a number of observational studies have shown that the new assay generation might enable rule-in and rule-out of AMI earlier than conventional assays.^{22–24} The exact definition of relevant troponin changes is an important and yet unsolved issue. Recent publications show conflicting delta values^{25,26} and, additionally, minor delta changes may also occur in patients with AMI.²⁷ Additionally, hs assays identify a high number of patients with elevated troponin results without AMI, making interpretation of test results challenging. There are no interventional studies, which prospectively tested whether fast rule-out strategies with serial hsTn alone are effective and safe.

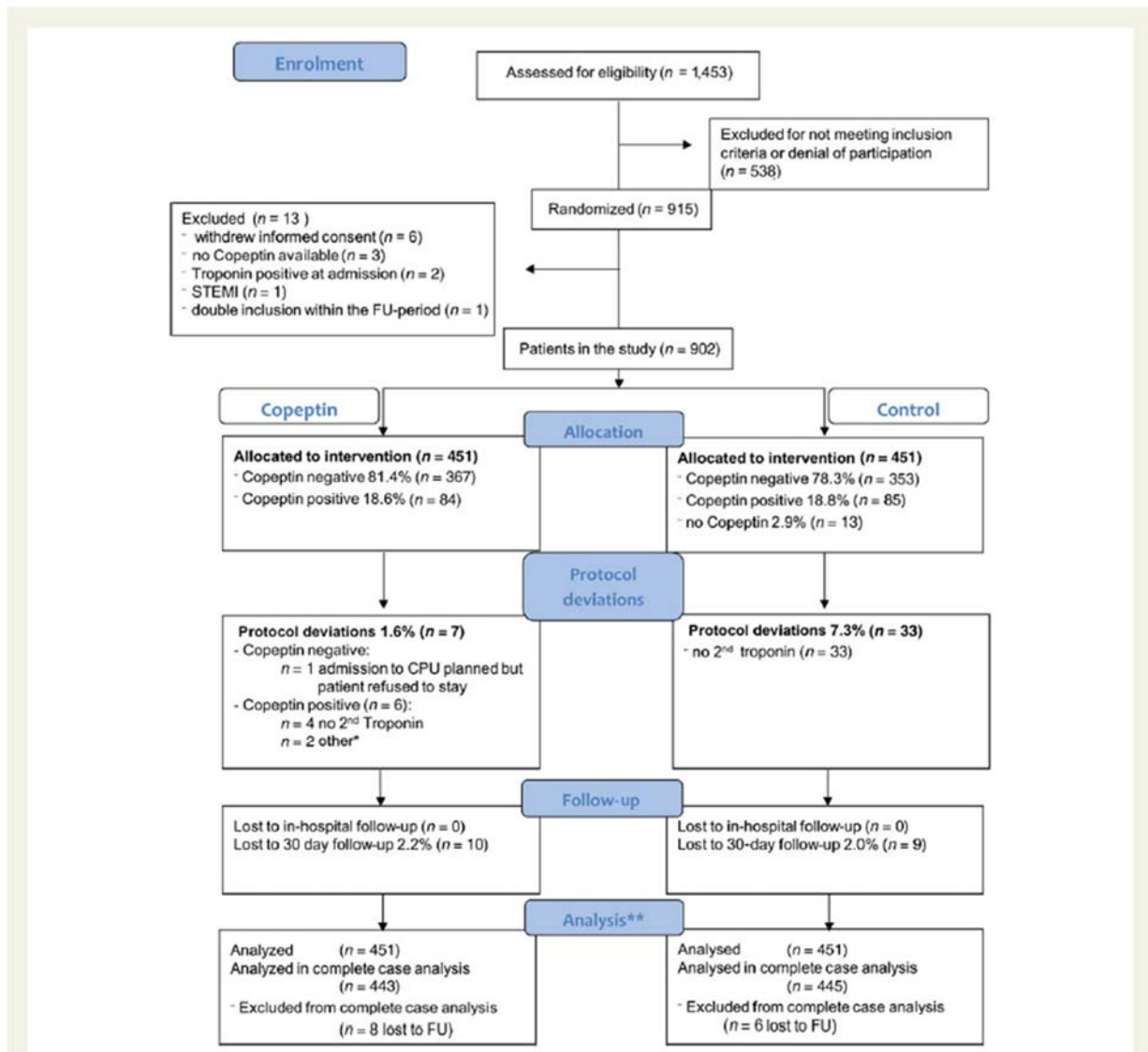


Figure 1 Consort flow diagram. A total of 13 patients were excluded from the study (6 patients withdrew, of 3 patients in the copeptin group, copeptin values were not available, 2 patients were troponin positive at admission, 1 patient had a ST-elevation myocardial infarction at admission, 1 patient had been randomized previously). In 72 copeptin-negative patients in the copeptin group, the treating physician decided that discharge was not possible, 71 of them were admitted to the chest pain units, 1 refused to be admitted. A total of 14 patients (1.6%) were lost to follow-up (FU) at 30 days and not considered in the complete case analysis, 8 in the copeptin and 6 in the standard group, the in-hospital FU was available for all patients. *n = 1 randomized 12 h after admission; n = 1 suspected aortic dissection at admission; **n = 5 patients were lost to 30d-FU but included in the complete case analysis (ITT). Of those n = 4 had an in-hospital major cardiac events (MACE), one patient did not have an initial event but his death date was identified in the German central registry.

The new process

The current process of evaluating patients with suspected ACS is regarded as safe.²¹ Any new process has got to prove that patient safety is not decreased by applying the new process and that it holds advantages beyond safety.

The biomarker strategy of a combined copeptin-troponin rule-out of AMI has been analysed in a number of retrospective observational

biomarker studies,^{5,7,8} but this is the first interventional RCT evaluating the safety of early discharge. Clinicians may use the new strategy for a fast track which reserves space and resources for more severely ill patients. In addition, unnecessary treatment with anti-platelet and anti-thrombotic medications can be avoided, reducing the risk of bleeding complications. The shorter LOS potentially reduces risks of hospitalization, stress, and anxiety.

Table 1 Characteristics of all patients and in the study groups

	All patients (n = 902)	Standard group (n = 451)	Copeptin group (n = 451)
Patient characteristics			
Age (years) (mean ± SD)	54.1 ± 15.6	54.1 ± 15.1	54.1 ± 16.2
Male sex	63.2 (570)	65.4 (295)	61.0 (275)
Risk factors			
BMI	27.3 ± 4.86	27.3 ± 4.64	27.3 ± 5.1
Diabetes	13.6 (123)	14.0 (63)	13.3 (60)
Hypertension	57.5 (519)	57.0 (257)	58.1 (262)
Hyperlipidaemia	43.5 (392)	45.2 (204)	41.7 (188)
Family history of MI	25.5 (230)	22.2 (100)	28.8 (130)
Smoker	32.4 (292)	33.7 (152)	31.0 (140)
Ex-smoker	30.8 (278)	30.2 (136)	31.5 (142)
GRACE-score (mean ± SD)	80.32 ± 27.6	79.8 ± 27.6	80.9 ± 27.5
TIMI risk score (Median/IQR)	1 (0–3)	1 (0–2)	1 (0–3)
Medical history			
Known CAD	25.7 (232)	24.6 (111)	26.8 (121)
Prior MI	14.6 (132)	15.3 (69)	14.0 (63)
Prior PCI	22.2 (200)	22.1 (100)	22.2 (100)
Prior CABG	5.0 (45)	3.5 (16)	6.4 (29)
Chronic heart failure	5.8 (52)	4.2 (19)	7.3 (33)
Primary valve disease	6.9 (62)	7.1 (32)	6.7 (30)
Prior valve surgery	1.2 (11)	0.9 (4)	1.6 (7)
Cardiomyopathy	2.1 (19)	1.1 (5)	3.1 (14)
Renal disease	6.2 (56)	4.9 (22)	7.5 (34)
Time since symptom onset			
0–3 h	43.2 (345)	43.8 (178)	42.6 (167)
<6 h	54.8 (437)	54.4 (221)	55.1 (216)
<12 h	64.0 (511)	62.3 (253)	65.8 (258)
Missing data	n = 104	n = 45	n = 59

Patient characteristics at admission of all patients and in the study groups as randomized. Data are shown as percent (numbers) or as stated. Abbreviations: SD, standard deviation; IQR, inter quartile ranges; BMI, body mass index.

Safety issues of the new process

Previous copeptin studies have faced criticism because the NPV is not 100% and some people may argue that it is not safe to implement a strategy which seems to 'fail' in some patients. The combined endpoint in our study was mainly driven by PCIs performed during the index hospital stay, whereas severe events like AMI and death were rare and occurred in-hospital only. Most probably, those PCIs were not triggered only by 'urgency' but also by 'occasion'.

The component 'urgent PCI' was added to the combined endpoint as we did not want to oversee PCIs after discharge which may have prevented MIs or deaths and therefore could have masked risks in the discharged group. The event rate in copeptin-negative patients discharged was in fact very low (0.6%). Life-threatening events were not detected in copeptin-negative patients.

In our study, 81.4% of patients in the copeptin group were copeptin and troponin negative. In 71 cases, the treating physician decided to overrule the negative marker result and to admit the patient to the CPU. This is an acceptable rate of overruling as the clinical

responsibility needs to be in the hands of the attending physician and a 'traditional' and known process is usually favoured. Of the 14 copeptin-negative patients with MACE, 12 were not discharged despite their negative biomarker result. Of these, two patients were diagnosed with an NSTEMI during the initial hospital stay, but did not profit from a coronary intervention. The two copeptin-negative patients with MACE who were discharged had (i) an unplanned PCI and (ii) CABG surgery in the 30-day FU period. This is not surprising as copeptin is not a marker of coronary artery disease and the initial discharge was safe for both patients. Nevertheless, it should be highlighted that the patients in this study were scheduled for a cardiology outpatient visit within three working days and therefore a diagnostic workup was facilitated.

Limitations

A rapid rule-out of AMI with the combined biomarker testing from a single blood draw at admission is bound to cause concerns in some physicians who are used to 20 years of serial biomarker (troponin)

Table 2 Primary endpoint analyses

	Standard group (n = 451)	Copeptin group (n = 451)	Absolute difference in MACE proportion (97.5% one-sided CI)
MACE at 30 days			
Yes	23	23	–
No	422	422	–
Unknown	6	8	–
MACE % (95% CI): (absolute numbers)			
Intention to treat analysis	5.17 (3.30–7.65) (23/445)	5.19 (3.32–7.69) (23/443)	–0.02 (–2.94)
Per protocol analysis	5.34 (3.38–7.97) (22/412)	3.01 (1.51–5.33) (11/365)	2.33 (–0.46)
Sensitivity analyses			
Assuming poor outcome	6.43 (4.35–9.10) (29/451)	6.87 (4.72–9.61) (31/451)	–0.44 (–3.70)
Assuming good outcome	5.10 (3.26–7.55) (23/451)	5.10 (3.26–7.55) (23/451)	0.00 (–2.87)
Extreme case: favouring standard group	5.10 (3.26–7.55) (23/451)	6.87 (4.72–9.61) (31/451)	–1.77 (–4.87)
Extreme case: favouring copeptin group	6.43 (4.35–9.10) (29/451)	5.10 (3.26–7.55) (23/451)	1.33 (–1.71)

Analysis of the primary endpoint: All MACE within 30 days.

The CIs for the absolute difference between the proportions in the respective study groups did not exceed the 5% non-inferiority margin in any analysis, confirming non-inferiority of the copeptin based process as hypothesized, even if the worst case was assumed.

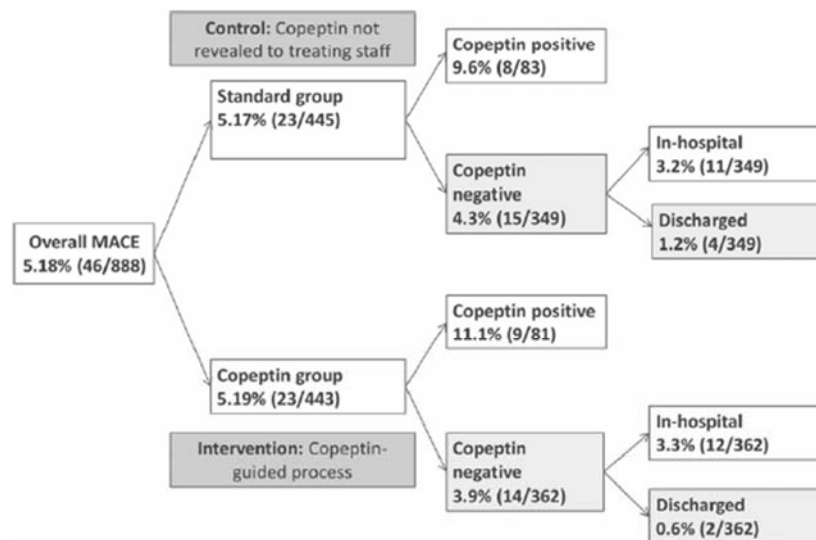


Figure 2 Major adverse cardiac events (MACE) proportions in study groups and in copeptin subgroups. Patients were randomized into copeptin and standard group, where MACE proportions were very similar. Copeptin results were only revealed to the treating staff in the copeptin group. In subgroups of copeptin-positive and copeptin-negative patients, major adverse cardiac event (MACE) rates are higher in copeptin positives. MACE proportions are lowest in discharged copeptin-negative patients.

measurements. Our study was performed in the EDs under routine conditions and by the routine ED physicians. Considering this, the number of cross-overs in our study ($n = 71$) should be judged as low; the majority of copeptin-negative patients were discharged early. It needs to be emphasized that any biomarker strategy must be embedded in a process of thorough physician work-up and clinical judgement.

A total number of 19 patients (2.1%, Figure 1) were lost to FU, which is an acceptable rate but may still have influenced the results of the trial. Notably, even the worst-case scenario sensitivity analysis, assuming a negative outcome for all patients lost to FU in the copeptin group, did not change the primary result of our study.

Due to the high number of cross-overs in the copeptin-negative study group ($n = 71$), the results of the PP analysis, which suggests superiority of the copeptin-guided process, should be interpreted with caution.

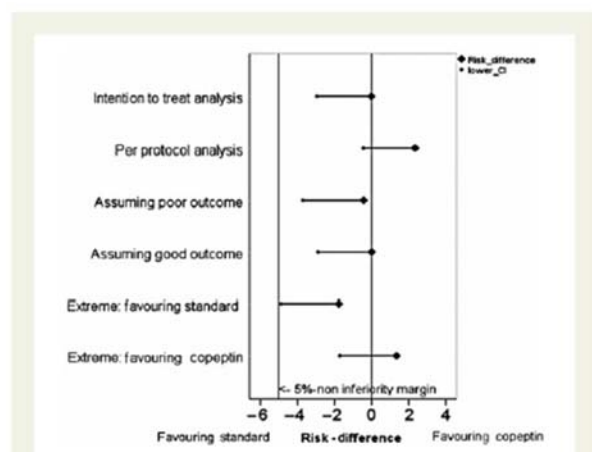


Figure 3 Forest plot for differences in major adverse cardiac event (MACE) proportions. Absolute differences in MACE proportions within 30 days between the study groups with one-sided 97.5% CIs. The non-inferiority margin was prospectively defined at 5%. In none of the performed analyses, the non-inferiority margin was exceeded.

The non-inferiority margin in this study (5%) was based on an anticipated event rate of 10%. This estimate was the result of a review of own data and historical studies.^{17–19} The actually observed event rate in our study, however, was 5.2% and was thus lower than expected. This lower event rate could be explained by the fact that the availability of cardiac catheterization laboratories has increased significantly during recent years and most hospitals use invasive diagnostic strategies in chest pain patients very liberally. Thus, it would be possible that a number of patients with intermediate risk (who would have been eligible to participate) were not included because discharge was not considered.²⁸ The low observed event rate renders the non-inferiority margin relatively wide (relative to the event rate) and thus impacts the relevance of the statistical results which therefore need further confirmation by other clinical trials or registries before they can be regarded as clinically directive.

Conclusion

As for all new interventional strategies or therapies, it will be of major interest to evaluate the safety and effectiveness of this strategy under routine conditions and in a larger number of patients. The introduction of registries at sites who implement the new strategy will show whether the new concept is really safe or—as some fear—will be abused by busy ED physicians. The current study provides evidence that on the basis of a thorough clinical work-up and single combined testing of troponin and copeptin at presentation to rule-out AMI, early discharge of low-to-intermediate risk patients with suspected ACS seems to be safe, has the potential to shorten LOS in the ED, and may therefore benefit the patient. However, as a consequence of the relatively wide non-inferiority margin, our results need to be

Table 3 Secondary endpoints

	All patients $n = (902)$	Standard group ($n = 451$)	Copeptin group ($n = 451$)	P-value
In-hospital course				
Discharge from ED	39.8 (359)	12.0 (54)	67.6 (305)	<0.001
Index in-hospital procedures				
CA	10.6 (96)	9.1 (41)	12.2 (55)	0.132
PCI	4.6 (41)	3.3 (15)	5.8 (26)	0.080
PCI/CA ratio (%)	42.7	36.6	47.3	0.307
CABG	0.2 (2)	–	0.4 (2)	–
LOS in % (n)				
0–1 day	85.1 (767)	84.9 (383)	85.1 (384)	1.000
2–5 days	11.3 (102)	12.4 (56)	10.2 (46)	0.344
>6 days	3.7 (33)	2.7 (12)	4.7 (21)	0.155
LOS in hours (median/IQR)				
LOS for all patients	6 (4–11)	7 (5–13)	4 (3–8)	<0.001
LOS in 0–1-day group ^a	5 (4–8)	7 (4–9)	4 (2–6)	<0.001
Major bleedings in % (n)	0.4 (4)	0.2 (1)	0.7 (3)	0.573

Secondary endpoints in all patients and in the respective study groups.

^aThe LOS for patients discharged after MI exclusion was analysed in all patients who were discharged the same day, or the day after presentation to the ED in order to include patients who were admitted to the CPU for ACS evaluation.

confirmed in larger clinical trials or registries, before a clinical directive can be propagated.

Supplementary material

Supplementary material is available at *European Heart Journal* online.

Acknowledgements

We thank Martin Stockburger and Malte Schröder for the MACE adjudication and Christian Müller (Berlin) for the manuscript review. We thank Sabine Hertel from Thermo Scientific BRAHMS GmbH for supporting the statistical analysis. We thank the staff at the respective study sites for their collaboration in this trial.

Funding

This work was supported by Thermo Scientific BRAHMS GmbH, but is an investigator initiated trial. Funding to pay the Open Access publication charges for this article was provided by BRAHMS GmbH.

Conflict of interest: With respect to this trial, M.M., J.S., A.S., and J.v.R. received research grants from ThermoScientific-BRAHMS GmbH; C.H. has received speaker honoraria and is member of the advisory board for ThermoScientific-BRAHMS GmbH; S.B. has received research funding, honoraria for lectures and consulting, and is as a member of Advisory Boards for ThermoScientific-BRAHMS GmbH; C.M. has received research support, speaker honoraria, and consultancy fees from ThermoScientific-BRAHMS GmbH; J.O.V. is employed at ThermoScientific-BRAHMS GmbH; E.G. has received honoraria for lectures and consultancy fees from ThermoScientific-BRAHMS GmbH; K.H., H.K., C.L., R.M., P.P., and M.T. have no conflict of interest to declare.

References

- Möckel M, Searle J, Müller R, Slagman A, Storchmann H, Oestereich P, Wyrwich W, Ale-Abadi A, Vollert JO, Koch M, Somasundaram R. 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**:103–108.
- Goodacre S, Nicholl J, Dixon S, Cross E, Angelini K, Arnold J, Revill S, Locker T, Capewell SJ, Quinney D, Campbell S, Morris F. Randomised controlled trial and economic evaluation of a chest pain observation unit compared with routine care. *BMJ* 2004;**328**:254.
- Pope JH, Auferheide TP, Ruzhizer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, Griffith JL, Selker HP. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000;**342**:1163–1170.
- Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006;**52**:112–119.
- Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopf L, Ojeda FM, Roth A, Bickel C, Baldus S, Sinning CR, Wild PS, Lubos E, Peetz D, Kunde J, Hartmann O, Bergmann A, Post F, Lackner KJ, Genth-Zotz S, Nicaud V, Tiret L, Munzel TF, Blankenberg S. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2096–2106.
- Gu YL, Voors AA, Zijlstra F, Hillge HL, Struck J, Masson S, Vago T, Anker SD, van den Heuvel AF, van Veldhuisen DJ, de Smet BJ. Comparison of the temporal release pattern of copeptin with conventional biomarkers in acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol* 2011;**100**:1069–1076.
- Reichlin T, Hochholzer W, Steg C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, Bergmann A, Potocki M, Noveanu M, Breidhardt T, Christ A, Boldanova T, Merki R, Schaub N, Bingisser R, Christ M, Mueller C. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:60–68.
- Maisel A, Mueller C, Neath SX, Christenson RH, Morgenthaler NG, McCord J, Nowak RM, Vilke G, Daniels LB, Hollander JE, Apple FS, Cannon C, Nagurney JT, Schreiber D, deFilippi C, Hogan C, Diercks DB, Stein JC, Headden G, Limkang J, Anand I, Wu AHB, Papassotiropoulos J, Hartmann O, Ebmeyer S, Clopton P, Jaffe AS, Peacock WF. 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**:150–160.
- Möckel M. Copeptin adds to high-sensitivity troponin T in rapid rule out of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2012;**58**:306–307.
- Ray P, Charpentier S, Chenevier-Gobeaux C, Reichlin T, Twerenbold R, Claessens YE, Jourdain P, Riou B, Mueller C. 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**:440–448.
- Giannitsis E, Kehayova T, Vafaie M, Katus HA. Combined testing of high-sensitivity troponin T and copeptin on presentation at prespecified cutoffs improves rapid rule-out of non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Chem* 2011;**57**:1452–1455.
- Karakas M, Januzzi JL Jr., Meyer J, Lee H, Schlett CL, Truong QA, Rottbauer W, Bamberg F, Dasdemir S, Hoffmann U, Koenig W. 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**:1137–1145.
- Llorens P, Sanchez M, Herrero P, Martin-Sanchez FJ, Pinera P, Miro O. The utility of copeptin in the emergency department for non-ST-elevation myocardial infarction rapid rule out: COPEP-MIRRO study. *Eur J Emerg Med* 2013 [Epub ahead of print].
- Eggers KM, Venge P, Lindahl B. High-sensitive cardiac troponin T outperforms novel diagnostic biomarkers in patients with acute chest pain. *Clin Chim Acta* 2012;**413**:1135–1140.
- Collinson P, Gaze D, Goodacre S. 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**:140–145.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons-Selzer ML, Chaitman BR, White HD, The Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Authors/Task Force Members Chairpersons, Thygesen K. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;**33**:2551–2567.
- Manini AF, Gisoni MA, van der Vlugt TM, Schreiber DH. Adverse cardiac events in emergency department patients with chest pain six months after negative inpatient evaluation for acute coronary syndrome. *Acad Emerg Med* 2002;**9**:896–902.
- Searle J, Shih J, Müller R, Vollert JO, Müller C, Danne O, Datwyler S, Möckel M. The role of myeloperoxidase (MPO) for prognostic evaluation in sensitive cardiac troponin I negative chest pain patients in the emergency department. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;**2**:203–210.
- Möckel M, Müller R, Vollert J, Müller C, Danne O, Gareis R, Stork T, Dietz R, Koenig W. Lipoprotein-associated phospholipase A2 for early risk stratification in patients with suspected acute coronary syndrome: a multi-marker approach: the North Württemberg and Berlin Infarction Study-II (NOBIS-II). *Clin Res Cardiol* 2007;**96**:604–612.
- Wilson EB. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. *J Am Stat Assoc* 1927;**22**:209–212.
- Hamm CW, Bassand JP. 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**:2999–3054.
- Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Wamholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Beftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;**361**:868–877.
- Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Steg C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidhardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;**361**:858–867.
- Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdonek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem* 2010;**56**:642–650.
- Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopf L, Sinning C, Wild P, Genth-Zotz S, Wamholtz A, Giannitsis E, Möckel M, Bickel C, Peetz D, Lackner K, Baldus S, Munzel T, Blankenberg S. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA* 2011;**306**:2684–2693.
- Reichlin T, Schindler C, Drexler B, Twerenbold R, Reiter M, Zellweger C, Moehring B, Ziller R, Hoeller R, Rubini GM, Haaf P, Potocki M, Wild K, Balmelli C, Freese M, Steg C, Freidank H, Osswald S, Mueller C. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 2012;**172**:1211–1218.
- Hammarsten O. Small changes in cardiac troponin levels are common in patients with myocardial infarction: diagnostic implications. *Conf Pap Med* 2013;**2013**:1–5.
- Dissmann W, de Ridder M. The soft science of German cardiology. *Lancet* 2002;**359**:2027–2029.

Publikation 2

Johannes von Recum, Julia Searle, Anna Slagman, Joern Ole Vollert, Matthias Endres, Martin Möckel, Martin Ebinger, “*Copeptin: Limited Usefulness in Early Stroke Differentiation?*”, Stroke Research and Treatment, 2015, Volume 2015, Article ID 768401, 4 pages - **Impact Factor: 2,56**

<https://doi.org/10.1155/2015/768401>

Clinical Study

Copeptin: Limited Usefulness in Early Stroke Differentiation?

Johannes von Recum,¹ Julia Searle,¹ Anna Slagman,¹ Jörn Ole Vollert,²
Matthias Endres,^{3,4,5,6} Martin Möckel,¹ and Martin Ebinger^{3,4}

¹Division of Emergency Medicine, Department of Cardiology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, 13353 Berlin, Germany

²B.R.A.H.M.S GmbH, Thermo Scientific Clinical Diagnostics, 16761 Hennigsdorf, Germany

³Department of Neurology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, 10117 Berlin, Germany

⁴Center for Stroke Research Berlin, Charité-Universitätsmedizin Berlin, 10117 Berlin, Germany

⁵German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Charité-Universitätsmedizin Berlin, 10117 Berlin, Germany

⁶German Centre for Cardiovascular Research (DZHK), Charité-Universitätsmedizin Berlin, 10117 Berlin, Germany

Correspondence should be addressed to Martin Ebinger; martin.ebinger@charite.de

Received 18 March 2015; Revised 27 May 2015; Accepted 28 May 2015

Academic Editor: Scott Kasner

Copyright © 2015 Johannes von Recum et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Background. Stroke can be a challenging diagnosis in an emergency-setting. We sought to determine whether copeptin may be a useful biomarker to differentiate between ischemic stroke (IS), transient ischemic attack (TIA), and stroke-mimics. **Methods.** In patients with suspected stroke arriving within 4.5 hours of symptom-onset, copeptin-levels were measured in initial blood-samples. The final diagnosis was adjudicated by vascular neurologists blinded to copeptin-values. **Results.** Of all 36 patients with available copeptin-values (median age 71 years, IQR: 54–76; 44% female), 20 patients (56%) were diagnosed with IS, no patient was diagnosed with hemorrhagic stroke, nine patients (25%) were diagnosed with TIA, and seven patients (19%) were stroke-mimics. Copeptin-levels (in pmol/L) tended to be higher in patients with IS [19.1 (11.2–48.5)] compared to TIA [9.4 (5.4–13.8)]. In stroke-mimics the range of values was extremely broad [33.3 (7.57–255.7)]. The diagnostic accuracy of copeptin for IS was 63% with a sensitivity of 80% and a positive predictive value of 64%. **Conclusion.** In this cohort of patients copeptin-levels within 4.5 hours of symptom onset were higher in patients with IS compared to TIA but the broad range of values in stroke-mimics limits diagnostic accuracy. This trial is registered with UTM: U1111-1119-7602.

1. Introduction

Thrombolysis and mechanical thrombectomy are currently the only proven effective treatments for patients in the early stage of acute ischemic stroke (IS) [1–4]. However, effects of both treatments are time-dependent. Therefore, fast diagnosis of IS is required. The clinical diagnosis of stroke in an emergency-setting can be challenging and prior to treatment imaging of the brain is mandatory. In most emergency departments (ED), only computed tomography (CT) is available to exclude hemorrhagic stroke. In these cases, the time-critical decision to start treatment is mainly based on the clinical impression of an acute stroke in the absence of intracerebral bleeds. Biomarkers

may be helpful to differentiate between IS, TIA, and stroke-mimics.

One of the biomarkers that have recently gained attention is copeptin [5, 6]. Copeptin is a 39-amino-acid peptide and correlates with the secretion of Vasopressin (AVP). Not an organ-specific marker, copeptin increases early after acute hemodynamic stress [7, 8]. Copeptin-levels were shown to be elevated in patients with sepsis [9], acute respiratory diseases [10], and acute myocardial infarction [11].

In this exploratory pilot study, we analyzed acute copeptin-levels in patients who were admitted to the ED with suspected stroke. We sought to evaluate for the first time whether copeptin-levels differ between IS, TIA, and stroke-mimics.

TABLE 1: Patients' characteristics.

Variables	All study patients (<i>N</i> = 36)	Patients with stroke (<i>N</i> = 20)	Patients with mimics (<i>N</i> = 7)	Patients with TIA (<i>N</i> = 9)
Female %	44	50	42.9	22
Age median (IQR)	71 (54/76)	68 (51/76)	59 (53/83)	71 (57/82)
Medical history:				
Previous stroke in % (<i>N</i>) (unknown = 1)	33 (12)	40 (8)	28 (2)	22 (2)
Previous TIA in % (<i>N</i>)	6 (2)	0	14 (1)	11 (1)
Copeptin in pmol/L Median (25%/75%)	13.8 (9.1/48.5)	19.1 (11.2/48.5)	33.31 (7.57/255.7)	9.4 (5.4/13.8)
tPA administered in % (<i>N</i>)	42 (15)	70 (14)	0	11 (1)
Stroke severity, median NIHSS score (25%/75%)	4 (2/9)	7 (3/11)	6 (1/9)	2 (1/3)
Length of inpatient stay in days Median (25%/75%)	8 (4/10)	9 (4/12)	6 (5/8)	6 (4/8)
TOAST score in % (<i>N</i>)				
Large artery atherosclerosis	36.1 (13)	55 (11)	—	22.2 (2)
Cardioembolism	16.7 (6)	15 (3)	—	33.3 (3)
Small vessel occlusion	16.7 (6)	15 (3)	—	22.2 (2)
Other determined aetiology	—	—	—	—
Undetermined aetiology	2.8 (1)	—	—	—
Unknown	27.8 (10)	15 (3)	—	22.2 (2)
Risk factors in % (<i>N</i>)				
Hypertension	83 (30)	80 (16)	86 (6)	67 (6)
Diabetes mellitus	33 (12)	35 (7)	29 (2)	33 (3)
Hypercholesterolemia	19 (7)	20 (4)	14 (1)	22 (2)
Neurologic disorders	22 (8)	15 (3)	43 (3)	22 (2)
Coronary heart disease	11 (4)	20 (4)	0	0
Mortality within 1 year % (<i>N</i>) (unknown = 3)	11 (4)	19 (4)	0	0

2. Methods

The local ethics committee approved this study. Patients 18 years or older arriving within 4.5 hours of symptom-onset with suspected stroke as the cause of symptoms were eligible if code-stroke was activated. The code-stroke alarms the stroke unit, the CT staff, and the neurologist on duty in order to facilitate emergency treatment in stroke patients without contraindications. Routine blood-draw was performed at admission. Eligible patients were asked for written informed consent to participate in this study. Serum-samples from routine blood draw were then frozen at -80°C within 12 hours. Copeptin was measured in a single batch measurement using the B.R.A.H.M.S ultrasensitive (us) Copeptin KRYPTOR-assay after recruitment had finished. The assay time given by the manufacturer is 19 minutes. SPSS Statistics Version 20 was used for analysis. Patients' discharge-summaries were reviewed by a neurologist blinded to copeptin-levels to adjudicate the diagnoses IS, stroke-mimics, and TIA. The diagnosis of TIA followed the criteria of the World Health Organization defining TIA as rapidly developing clinical signs of focal or global disturbance of cerebral function, resolving within 24 hours in the absence of a nonvascular cause [12]. In case of visible lesions on brain imaging with resolving symptoms within 24 hours

the term transient symptoms with infarction (TSI) was used [13].

3. Results

Between March and August, 2011, we enrolled 45 adult patients with an activated code-stroke in the ED. Of 36 patients (median age 71 years, IQR 54–76; 44% female) admission blood-samples were available for the current analysis. Of these, 20 patients (56%) were discharged with the final diagnosis of IS, 9 (25%) with TIA and 7 (19%) with stroke-mimics; no patient was diagnosed with hemorrhagic stroke or TSI. The final diagnoses in patients with stroke-mimics were epilepsy ($n = 3$), vestibular neuropathy ($n = 1$), migraine ($n = 1$), withdrawal delirium ($n = 1$), and loss of consciousness (not suggestive of TIA, MRI without evidence of stroke, $n = 1$). The median NIHSS-score of all patients was 4 (IQR 2–9). In patients with IS, the median NIHSS-score (7; IQR 3–11) was higher than in patients with stroke-mimics (6, IQR 1–9) or TIA (2, IQR 1–3). Mortality within one year was 11%. All patients who died ($n = 4$) were diagnosed with IS (copeptin-levels in pmol/L: 7.8/11.2/14.4/52.4, median of all survivors [$n = 29$]: 13.9). No patient died during the initial hospital stay. For patients' characteristics, see Table 1.

TABLE 2: Ischemic stroke diagnostic performance of Copeptin at different cut-offs.

	Patients with confirmed ischemic stroke					
	Number of patients above cut-off (total)	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
Copeptin 10 pmol/L	16 (20)	80%	44%	64%	63%	63%
Copeptin 14 pmol/L	11 (20)	55%	69%	69%	55%	61%

Median copeptin-level of all study patients on admission was 13.8 pmol/L (IQR 9.1–48.5). Median levels in patients with IS [19.1 pmol/L (IQR 11.2–48.5)] and in patients with stroke-mimics [33.31 pmol/L (IQR 7.57–255.7)] were higher than copeptin-levels in patients with TIA [9.4 pmol/L (IQR 5.4–13.8)] ($p = 0.081$; $p = 0.153$, resp., Figure 1). There was no significant correlation between copeptin values and NIHSS or age (NIHSS: Pearson $p = 0.709$, Spearman rho $p = 0.076$, age: Pearson $p = 0.576$, Spearman rho $p = 0.907$, resp.). Patients with stroke-mimics showed the largest range of copeptin-levels. Copeptin as a diagnostic marker at a pre-defined cut-off of 10 pmol/L yielded a sensitivity of 80% and a specificity of 44%. Using a cut-off of 14 pmol/L derived from previous cardiovascular studies [14, 15] sensitivity dropped to 55% and specificity increased to 69% (Table 2).

4. Discussion

This is the first analysis of very early copeptin-levels in patients with suspected stroke in an attempt to differentiate patients with IS from TIA and stroke-mimics. Previous stroke studies focused primarily on the prognostic value of copeptin [5, 16, 17]. All studies showed a correlation of copeptin and NIHSS score, lesion size, or ICH volume.

Patients with TIA showed the lowest copeptin-levels. Patients with stroke-mimics other than TIA had the highest copeptin-levels and displayed a wide range of values. Overall, this led to a low specificity for copeptin as a discriminatory marker for stroke at the cut-off level of 14 pmol/L. This cut-off level was derived from previous cardiovascular studies [14, 15] and coincides with the upper IQR boundary for patients with TIA in our cohort. The median copeptin-levels in a recently published stroke cohort ($n = 783$) within 12 hours from symptom-onset were 14.2 pmol/L (IQR 5.9–46.5). Although this copeptin value is close to the median copeptin value in our study, their IQR also shows a wide range. Stroke patients in this cohort with favorable outcome had a median copeptin-level below 10 pmol/L (9.6, IQR 4.7–25.8) [18]. A wide range of copeptin values in neurologic disorders has been observed before and is not clear yet. It may be influenced by different factors like individual levels of stress or the broad variety of neurologic disorders and needs to be further investigated. There is no specific clinical factor in our cohort causing the increase of the copeptin values in the mimic group. Sample calculations based on our findings revealed that more than 250 patients are required to detect significant differences between our three groups (power 80%). Given this relatively high number, the diagnostic usefulness of such a marker cannot be assessed appropriately with the data of

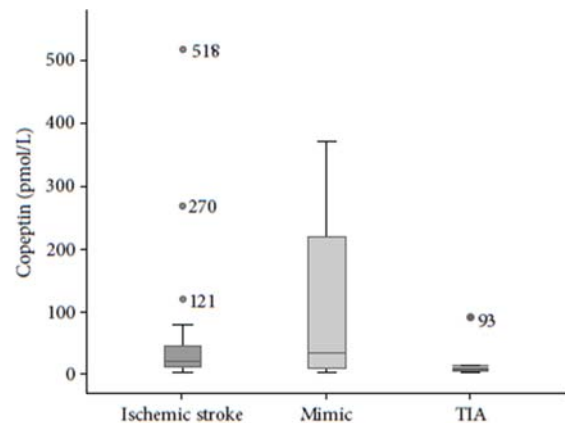


FIGURE 1: Copeptin-levels of patients with ischemic stroke, stroke-mimics, and TIA.

this study and needs to be evaluated in further studies with more specific endpoints regarding lesion size and overall severity. The relatively short measurement time of 19 minutes qualifies copeptin as an excellent marker for the acute setting, if logistics at the institution allow for a short turnaround time.

5. Conclusion

In this cohort of patients with initially suspected stroke, copeptin-levels within 4.5 hours of symptom-onset were higher in patients with IS compared to TIA but the broad range of values in stroke-mimics limits diagnostic accuracy. Copeptin may aid prediction of stroke outcome but its usefulness in the differentiation between cerebral ischemia and stroke-mimics could not be proven positive in this small study. Further studies with larger sample sizes should be undertaken to elucidate whether the usefulness of copeptin in this setting adds diagnostic value to ease early decisions in the acute treatment of stroke.

Disclosure

The authors are fully responsible for the writing of this paper. Dr. Vollert is a medical director working for Brahms GmbH, Thermo Fisher Scientific in Hennigsdorf, Germany. All other authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. The study was funded by Abbott Diagnostics. Furthermore, the research group of Martin Möckel receives grants from Radiometer and Siemens.

Conflict of Interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Acknowledgments

The authors would like to thank the study team members and staff of the emergency department and the neurology department for their effort to undertake this study in an acute setting. Special thanks go to Fabian Holert carrying out all measurements and being the useful link between the ED and the laboratory.

References

- [1] J. Emberson, K. R. Lees, P. Lyden et al., "Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials," *The Lancet*, vol. 384, no. 9958, pp. 1929–1935, 2014.
- [2] O. A. Berkhemer, P. S. S. Fransen, D. Beumer et al., "A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke," *The New England Journal of Medicine*, vol. 372, no. 1, pp. 11–20, 2015.
- [3] M. Goyal, A. M. Demchuk, B. K. Menon et al., "Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke," *The New England Journal of Medicine*, vol. 372, pp. 1019–1030, 2015.
- [4] B. C. Campbell, P. J. Mitchell, T. J. Kleinig et al., "Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection," *The New England Journal of Medicine*, vol. 372, pp. 1009–1018, 2015.
- [5] M. Katan, F. Fluri, N. G. Morgenthaler et al., "Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke," *Annals of Neurology*, vol. 66, no. 6, pp. 799–808, 2009.
- [6] G. M. De Marchis, M. Katan, A. Weck et al., "Copeptin and risk stratification in patients with ischemic stroke and transient ischemic attack: the CoRisk Study," *International Journal of Stroke*, vol. 8, no. 3, pp. 214–218, 2013.
- [7] G. L. Robertson, "Antidiuretic hormone: normal and disordered function," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 30, no. 3, pp. 671–694, 2001.
- [8] M. W. Dünser, V. Wenzel, A. J. Mayr, and W. R. Hasibeder, "Management of vasodilatory shock: defining the role of arginine vasopressin," *Drugs*, vol. 63, no. 3, pp. 237–256, 2003.
- [9] J. Struck, N. G. Morgenthaler, and A. Bergmann, "Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients," *Peptides*, vol. 26, no. 12, pp. 2500–2504, 2005.
- [10] B. Müller, N. Morgenthaler, D. Stolz et al., "Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections," *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 37, no. 2, pp. 145–152, 2007.
- [11] M. Mockel, "Copeptin adds to high-sensitivity troponin T in rapid rule out of acute myocardial infarction," *Clinical Chemistry*, vol. 58, no. 1, pp. 306–307, 309–311, 2012.
- [12] "The World Health Organization MONICA project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators," *Journal of Clinical Epidemiology*, vol. 41, no. 2, pp. 105–114, 1988.
- [13] H. Ay, W. J. Koroshetz, T. Benner et al., "Transient ischemic attack with infarction: a unique syndrome?" *Annals of Neurology*, vol. 57, no. 5, pp. 679–686, 2005.
- [14] T. Keller, S. Tzikas, T. Zeller et al., "Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 55, no. 19, pp. 2096–2106, 2009.
- [15] T. Reichlin, W. Hochholzer, C. Stelzig et al., "Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 54, no. 1, pp. 60–68, 2009.
- [16] S. A. Urwyler, P. Schuetz, F. Fluri et al., "Prognostic value of copeptin: one-year outcome in patients with acute stroke," *Stroke*, vol. 41, no. 7, pp. 1564–1567, 2010.
- [17] C. Zweifel, M. Katan, P. Schuetz et al., "Copeptin is associated with mortality and outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage," *BMC Neurology*, vol. 10, article 34, 2010.
- [18] G. M. de Marchis, M. Katan, A. Weck et al., "Copeptin adds prognostic information after ischemic stroke: results from the CoRisk study," *Neurology*, vol. 80, no. 14, pp. 1278–1286, 2013.

Publikation 3

Anna Slagman*, Johannes von Recum*, Martin Möckel, Fabian Holert, Dirk Meyer zum Büschenfelde, Christian Müller, Julia Searle, “*Diagnostic performance of a high-sensitive troponin T assay and a troponin T point of care assay in the clinical routine of an Emergency Department: A clinical cohort study*”, International Journal of Cardiology, 2017, Edition 230: pp. 454-460 - **Impact Factor: 6,189**

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.085>

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Veröffentlichungen (peer-reviewed)

D Riedlinger, M Möckel, C Müller, F Holert, J Searle, **J von Recum**, A Slagman. „*High-sensitivity cardiac troponin T for diagnosis of NSTEMI in the elderly emergency department patient: a clinical cohort study.*”

Biomarkers 2018 Sep; 23(6): 551-557.

A Slagman*, **J von Recum***, M Möckel, F Holert, D Meyer Zum Büschenfelde, C Müller, J Searle. “*Diagnostic performance of a high-sensitive troponin T assay and a troponin T point of care assay in the clinical routine of an Emergency Department: A clinical cohort study.*”

Int J Cardiol. 2017 Mar 1; 230: 454-460. ***Authors contributed equally**

M. Mockel, J. Searle, C. Hamm, A. Slagman, S. Blankenberg, K. Huber, H. Katus, C. Liebetrau, C. Muller, R. Muller, 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 Feb 7; 36(6): 369-376.

A. Slagman, J. Searle, J. O. Vollert, H. Storchmann, D. M. Buschenfelde, **J. von Recum**, D. Vlasny, A. Ale-Abaei, M. Koch, C. Muller, R. Muller, R. Somasundaram and M. Mockel. “*Sex differences of troponin test performance in chest pain patients.*”

Int J Cardiol 2015; 187: 246-251.

J. von Recum, J. Searle, A. Slagman, J. O. Vollert, M. Endres, M. Mockel and M. Ebinger. “*Copeptin: Limited Usefulness in Early Stroke Differentiation?*”

Stroke Res Treat 2015; 768401, 4 pages.

Poster

Adrenomedullin als Risikomarker bei Patienten mit akuter Dyspnoe, **J von Recum**, A Slagman, J Searle, C Müller, D Meyer zum Büschenfelde, J Vollert, M Stockburger, M Möckel, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Jahrestagung 2013, Mannheim, Deutschland

Procalcitonin in patients with acute dyspnea, M Möckel, A Slagman, C Müller, D Meyer zum Büschenfelde, **J von Recum**, M Stockburger, J O Vollert, J Searle, Acute Cardiovascular Care Association - Annual Meeting 2013, Madrid, Spanien

Manchester Triage in emergency patients with cardiac chief complaints, M Möckel, A Slagman, C Müller, D Meyer zum Büschenfelde, **J von Recum**, M Stockburger, J Vollert, J Searle, Acute Cardiovascular Care Association - Annual Meeting 2013, Madrid, Spanien

Stroke differentiation using the biomarker Copeptin, **J von Recum**, J Searle, A Slagman, J Vollert, M Endres, M Möckel, M Ebinger, Global Research on Acute conditions Team – Annual Meeting 2014, Helsinki, Finland

Analytical and technical aspects of PoCT-Troponin and hsTnT in the Emergency Department, **J von Recum**, D Meyer zum Büschenfelde, A Slagman, J Searle, F Holert, C Müller, M Möckel, American Association for Clinical Chemistry - Annual Meeting 2014, Chicago, USA

Diagnostic performance of hsTnT and PoCT-TnT in clinical routine, A Slagman, J Searle, **J von Recum**, F Holert, D Meyer zum Bueschenfelde, C Müller, M Möckel, European Society of Cardiology – Annual Meeting 2014, Barcelona, Spanien

Prognostic value of high sensitivity troponin T in Emergency Patients, A Slagman, J Searle, **J von Recum**, F Holert, C Müller, M Möckel, American Heart Association – Scientific Sessions 2015, Atlanta, USA

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Johannes Freiherr von Recum, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Akutdiagnostik im notfallmedizinischen Kontext: Die Bedeutung und Anwendbarkeit von Multimarkerstrategien und Point-of-Care Diagnostik zur schnellen Behandlung akuter kardiovaskulärer Erkrankungen 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.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der obenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, 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.

Datum

Unterschrift

Danksagung

Diese Arbeit hätte ohne die Unterstützung zahlreicher Menschen nicht so entstehen können. Die Kraft eines jeden Doktoranden ist in bestimmten Momenten geprägt von dieser Unterstützung.

Mein Dank gilt zu allererst Prof. Dr. med. Martin Möckel für die Möglichkeit, diese Doktorarbeit an der Charité so interdisziplinär durchführen zu können und seine wertvollen Hilfestellungen, vor allem im klinischen und methodischen Kontext. Auch gilt mein außerordentlicher Dank dem gesamten Team der wissenschaftlichen Arbeitsgruppe des Arbeitsbereichs Notfallmedizin der Charité, sowie dem Klinikteam für die Mitwirkung an den Studien. Darüber hinaus möchte ich mich herzlich bedanken bei meinen Kolleginnen Frau Dr. Anna Slagman und Frau Dr. Julia Searle, die mir immer beratend zur Seite standen während und auch nach meiner Zeit an der Charité. Auch Fabian Holert im Labor, sowie den zahlreichen Studenten, die den Alltag im Studienteam mitbestritten haben, gilt mein außerordentlicher Dank.

Zuletzt und mit am wichtigsten steht hier der Dank an meine Eltern, die den soliden Grundstein gelegt haben für das, was ich heute bin. Last but not least danke ich meiner Frau Dr. Jessica Freifrau von Recum für unermüdlichen Beistand und Support.