

**Diplomarbeit**

# **Der Stellenwert von Copeptin in der Diagnostik des akuten Myokardinfarktes**

eingereicht von

**Jakob Pannold**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr.med.univ. Harald Mangge**

**Univ.-Prof. Dr.med.univ. Robert Gasser, PhD**

Graz, 06.02.2017

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 06.02.2017*

*Jakob Pannold e.h.*

## Danksagung

Ich danke meinem Hauptbetreuer, Univ.-Prof. Dr.med.univ. Harald Mangge, dass er sich trotz gefülltem Terminkalender meiner Arbeit und mir widmete. Auch meinem Zweitbetreuer, Univ.-Prof. Dr.med.univ. Robert Gasser, bin ich sehr dankbar. Ohne die Unterstützung beider wäre die Erstellung meiner Diplomarbeit nicht möglich gewesen.

Dr. Hans-Jürgen Semmelrock danke ich für die Betreuung in der Anfangsphase meiner Arbeit. Er hat mich bei der Sammlung der Patientendaten tatkräftig unterstützt.

Mein besonderer Dank gilt Dr.med.univ. Tobias Niedrist, der sich stets Zeit nahm, mir Dinge zu erklären, die jenseits meines Verständnisses lagen. Er führte mich in die Welt der Statistik ein und half mir die vielen Fäden zu einer fertigen Diplomarbeit zu verknüpfen.

Auch Prof. Dr.med.univ. Andreas Lueger danke ich für seine Hilfe. Er hat mir den Zugang zu Patientendaten ermöglicht und war die Ansprechperson auf der EBA.

Großer Dank gebührt auch meinen Eltern, die mich in guten sowie in schlechten Zeiten bedingungslos unterstützten. Ohne sie wäre mein ganzes Studium nicht möglich gewesen.

# Zusammenfassung

## Einleitung

Ischämische Herzerkrankungen, zu denen auch der Myokardinfarkt gehört, stehen an erster Stelle aller Todesursachen. Neben dem EKG haben sich labormedizinische Biomarker in der Akut-Diagnostik bewährt. Etabliert ist die Analyse der Troponine T und I, wo man jedoch aufgrund eines verspäteten Anstiegs auf weitere Verlaufsmessungen angewiesen ist. Copeptin könnte als endogener Stressmarker eine schnellere Diagnosestellung ermöglichen.

## Methoden

Es wurden retrospektiv Daten von Patientinnen und Patienten ausgewertet, die sich mit ACS-typischer Symptomatik in der EBA präsentierten. Benötigte Laborparameter waren die Troponinwerte zum Zeitpunkt der Aufnahme und Verlaufsmessungen nach einer und/oder drei Stunden. Des Weiteren wurden nachträglich aus eingefrorenen Restproben der Copeptinwert der initialen Blutabnahme ermittelt. Wir verglichen die Ergebnisse des verwendeten Troponin-Algorithmus mit den Copeptinwerten und es wurde untersucht ob zwischen den Aufnahmediagnosen ein signifikanter Unterschied der Copeptinwerte vorliegt.

## Ergebnisse

In einem Zeitraum von sieben Monaten wurden retrospektiv 197 Fälle identifiziert. Aus diesen Daten waren zwei Subgruppen ( $n = 53$  bzw.  $n = 40$ ) statistisch verwertbar. Daraus ließ sich für Copeptin eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 44,94% im Bezug zur Aufnahmediagnose „NSTEMI“ errechnen. Die Verteilung von Copeptin war nicht signifikant ( $p = 0,158$ ) bezogen auf die Aufnahmediagnosen.

## Schlussfolgerung

Copeptin ist als alleiniger Marker für den Nachweis eines NSTEMI nicht geeignet. Jedoch könnte man mit einer Copeptinbestimmung bei Patientinnen und Patienten mit initialen Troponinwerten im Graubereich einen schnelleren Infarktausschluss erzielen.

# **Abstract**

## **Introduction**

Statistically ischaemic heart diseases, including myocardial infarction, are still the leading cause of death. Besides ECG, laboratory biomarkers hold a high value in diagnostics. Especially troponines I and T are commonly used, but serial testings are required due to delayed increase of troponin. The assessment of copeptin, a marker for endogenous stress levels, may be useful for an improved early diagnosis of myocardial infarction.

## **Methods**

Patients admitted with suspected ACS to the emergency department were evaluated retrospectively. Troponin levels were estimated at admission, and after one and/or three hours after admission. Further, initial copeptin levels were assessed subsequently by analysis of frozen blood samples. We compared copeptin and troponin results, and correlated the results with the diagnoses performed at the time of admission.

## **Results**

197 patients were retrospectively assessed over a time span of seven months. Ninety-three patients had a complete data set, and were thus included in the analysis. Copeptin showed a sensitivity of 75% and a specificity of 44,94% in reference to the admission diagnosis "NSTEMI". The copeptin levels did not differ significantly ( $p = 0,158$ ) between the groups defined by different admission diagnoses.

## **Conclusion**

Copeptin alone is not suitable for diagnosis of NSTEMI. However, copeptin may be of considerable value to rule out myocardial infarction when the initial troponin levels are inconclusive.

# Inhalt

Danksagung .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Einleitung .....	iii
Methoden .....	iii
Ergebnisse .....	iii
Schlussfolgerung.....	iii
Abstract .....	iv
Introduction .....	iv
Methods .....	iv
Results .....	iv
Conclusion .....	iv
Abkürzungen .....	vii
Tabellenverzeichnis.....	viii
Abbildungsverzeichnis.....	viii
1    Einleitung.....	1
1.1    Definition .....	1
1.2    Epidemiologie.....	3
1.3    Ätiologie und Pathophysiologie .....	4
1.3.1    Ätiologie.....	4
1.3.2    Pathophysiologie .....	4
1.4    Klinik.....	6
1.4.1    Klinische Unterteilungen .....	6
1.5    Diagnostik .....	9
1.5.1    Anamnese .....	9
1.5.2    Physikalische Untersuchung.....	9

1.5.3	Elektrokardiographie.....	9
1.5.4	Biomarker .....	10
1.5.5	Bildgebung:.....	15
1.6	Therapie .....	16
1.6.1	Medikamentöse Therapie: .....	16
1.6.2	Invasive Therapie: .....	18
2	Material und Methoden .....	20
2.1	Kernfrage und Zielsetzung .....	20
2.2	Studiendesign .....	20
2.3	Studienpopulation .....	20
2.4	Datenerhebung .....	20
2.5	Labormedizinische Analytik.....	22
2.6	Statistische Auswertung .....	22
3	Ergebnisse.....	23
4	Diskussion .....	28
4.1	Schlussfolgerung.....	30
5	Literaturverzeichnis.....	32

## Abkürzungen

ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACS	akutes Koronarsyndrom
ADH	antidiuretisches Hormon
AHA	American Heart Association
Alg3h	modifizierter 3-Stunden-Algorithmus (siehe Kap. 2.3)
AlgCp	Algorithmus zur Bewertung des Copeptins (siehe Kap. 2.3)
AMI	akuter Myokardinfarkt
CABG	aortokoronarer Bypass
Cp	Copeptinbestimmung
cTn	kardiales Troponin
cTnI	kardiales Troponin I
cTnT	kardiales Troponin T
EKG	Elektrokardiografie
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
hs-cTn	high-sensitive cardiac troponin
HT	hypertensive Krise
MI	Myokardinfarkt
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
PCI	perkutane Koronarintervention
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
TnT	Troponin T
TnT0	initiale Troponinbestimmung
TnT1	Verlaufswert des Troponins nach einer Stunde
TnT3	Verlaufswert des Troponins nach drei Stunden
WHF	World Heart Federation
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Statistische Parameter der Laborwerte .....	23
Tabelle 2 - Gruppeneinteilung nach vorhandenen Laborparametern .....	24
Tabelle 3 - Vergleich Alg3h und AlgCp.....	24
Tabelle 4 - Vergleich AlgCp und TnT0 .....	24
Tabelle 5 - AlgCp bei TnT0 im Graubereich .....	25
Tabelle 6 - Vergleich AlgCp und negatives TnT0 mit Aufnahmediagnose NSTEMI .....	25
Tabelle 7 - Sensitivität und Spezifität AlgCp und TnT0 .....	25
Tabelle 8 - Vergleich AlgCp mit Aufnahme/Entlassung .....	26
Tabelle 9 - Mediane der Aufnahmediagnosen.....	26
Tabelle 10 - Signifikanz nach Kruskal-Wallis-Test.....	26

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	4
Abbildung 2 - Akutes Koronarsyndrom.....	7
Abbildung 3 - Ursachen einer Troponinerhöhung ohne myokardiale Ischämie ....	12
Abbildung 4 - 0h/3h-Algorithmus des Troponins.....	13
Abbildung 5 - 0h/1h-Algorithmus des Troponins.....	14
Abbildung 6 - Empfehlungen zur Anwendung einer früh-invasiven Therapie .....	19
Abbildung 7 - 3h-Algorithmus zur Bewertung des Troponins .....	21
Abbildung 8 - Algorithmus zur Bewertung des Copeptins .....	21

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition

Der Begriff Myokardinfarkt (MI) bezeichnet eine Nekrose des Herzmuskels aufgrund einer Dysbalance in Sauerstoffbedarf und -versorgung, meist herbeigeführt durch eine Stenose der Koronargefäße. Für viele Jahre wurden zur Diagnose des MI Kriterien verwendet, die die Weltgesundheitsorganisation (WHO) 1979 etabliert hatte. Damals definierte man einen MI durch eindeutige Elektrokardiografie (EKG)- und/oder Enzym-Veränderungen (Kreatinkinase, Kreatinkinase-Isoenzym Typ MB, Laktatdehydrogenase) sowie eine typische oder atypische Klinik. (1)

Im Jahr 2000 wurden neue Kriterien von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der American College of Cardiology Foundation (ACCF) vorgeschlagen, welche auf dem Konzept beruhen, dass jegliche durch Ischämie entstandenen Nekrosen von Kardiomyozyten als MI zu klassifizieren sind. Durch sensitivere und spezifischere Untersuchungsmethoden (Messung der kardialen Troponine I und T) konnten einerseits viele zuvor übersehene Infarkte erkannt, andererseits auch falsch-positive Diagnosen vermieden werden. Des Weiteren wurde der MI nach Ausmaß der Nekrose (Infarktgröße), Ursache (spontan oder Therapie-assoziiert) und zeitlichem Zusammenhang (akut oder abgelaufener Infarkt) eingeteilt. Dieses Konzept wurde 2007 von der ESC, der ACCF sowie der *American Heart Association* (AHA) und der *World Heart Federation* (WHF) sowie 2008 durch die WHO aufgegriffen und angepasst. (2–4)

Die Verwendung von noch sensitiveren Assays von kardialen Biomarkern führten 2012 zu den bisher aktuellsten Kriterien, die wieder von einem Zusammenschluss der ESC, ACCF, AHA und WHF definiert wurden. Diese unterscheiden, wie auch die vorherige Definition, grundlegend zwischen einem akuten und abgelaufenen Myokardinfarkt. Unter den Bedingungen einer myokardialen Nekrose durch eine akute myokardiale Ischämie, liegt demnach ein akuter Myokardinfarkt (AMI) vor.

Als zentraler Bestandteil für die Diagnosestellung ist ein Anstieg von kardialen Biomarkern, vorzugsweise des kardialen Troponins I (cTnI) oder T (cTnT), mit mindestens einem Wert über dem oberen Referenzwert und mindestens einem der folgenden Punkte: (5)

- Symptome einer kardialen Ischämie (siehe Kap. 1.4)
- Ischämietypische EKG-Veränderungen (siehe Kap. 1.5.3)
- Neu aufgetretene Wandbewegungsstörungen oder Nachweis von avitalem Myokard in der Bildgebung
- Vorliegen eines intrakoronaren Thrombus in der Koronarangiografie oder Autopsie

Überdies sind genauere Definitionen im Falle eines plötzlichen Herztodes durch AMI, perkutane Koronarintervention (PCI)-assoziierten MI, aortokoronaren Bypass (CABG)-assoziierten MI und MI verursacht durch eine Stentthrombose vorhanden. (5)

## 1.2 Epidemiologie

Herz-Kreislauf-Erkrankungen, zu denen auch der AMI gehört, stehen an erster Stelle der Todesursachen. Laut WHO starben 2012 17,5 Millionen Menschen (31% aller Tode) an diesen Erkrankungen. (6)

Auch in der EU führen sie die Liste der Todesursachen an. 2013 waren Herz-Kreislauf-Erkrankungen an 37,5% aller Tode verantwortlich (1,9 Millionen Tode). Die standardisierte Sterberate betrug in diesem Jahr 70,4 für Männer und 34,4 für Frauen. (7)

Im Jahr 2011 erlitten laut Statistik Austria in Österreich 20.000 Menschen einen AMI, das entspricht einer Inzidenzrate von 234 pro 100.000 Personen. Die Prävalenz beträgt bei Österreichern/-innen über 14 Jahre ca. 2% (150.000 Menschen). Männer erleiden 2,5-mal häufiger einen AMI als Frauen. Die Inzidenzrate steigt deutlich mit dem Alter. So sind nur 9% aller AMI-Patienten/-innen jünger als 50 Jahre, während 58% über 69 Jahre alt sind. Seit 2007 sinkt die Inzidenz um jährlich durchschnittlich 2,7%. Der Abwärtstrend ist bei Frauen stärker ausgeprägt als bei Männern. 2011 starben 5.100 Personen an einem AMI. Das entspricht einer Mortalität von 61 pro 100.000 Einwohnern/-innen und somit 7% aller Todesfälle. Im Zeitraum zwischen 2002 und 2011 ist ein deutlicher Abwärtstrend in der AMI-Sterblichkeit zu verzeichnen, mit einer durchschnittlichen jährlichen Abnahme von 5,1%. (8)

Zwischen 1997 und 2005 nahm die Inzidenzrate des STEMI ab, während die des NSTEMI leicht zunahm. (9)

## 1.3 Ätiologie und Pathophysiologie

### 1.3.1 Ätiologie

In der Ätiologie des MI steht die Atherosklerose induziert durch kardiovaskuläre Risikofaktoren im Mittelpunkt. Diese können in beeinflussbare und nicht beeinflussbare Faktoren unterteilt werden. (10)

**Abbildung 1 - Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

beeinflussbare Risikofaktoren	nicht beeinflussbare Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"><li>- arterielle Hypertonie</li><li>- Nikotinabusus</li><li>- Hyperlipoproteinämie</li><li>- Diabetes mellitus</li><li>- Adipositas</li><li>- Bewegungsmangel</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- familiäre Disposition</li><li>- männliches Geschlecht</li><li>- Alter</li></ul>

Übernommen von Arastéh K et al. (10)

### 1.3.2 Pathophysiologie

Die durch die Ischämie entstandene myokardiale Nekrose findet ihren Ursprung in einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffversorgung und -bedarf. Häufigste Ursache ist ein thromboembolisches Geschehen. Auf dem Boden einer Ruptur eines atherothrombotischen Plaques oder eines Endothelschadens entsteht ein Thrombus, der direkt vor Ort oder nach embolischer Verschleppung eine Gefäßokklusion verursacht. Der dadurch verringerte Blutfluss führt zur oben genannten Ischämie. Zu weiteren Ursachen zählen:

- Dynamische Obstruktionen, zum Beispiel ausgelöst durch einen Spasmus der Koronargefäße
- Fortschreitende Obstruktionen aufgrund einer koronaren Atherosklerose
- Erhöhter myokardialer Sauerstoffverbrauch, zum Beispiel ausgelöst durch Fieber oder Tachykardie

Es können auch mehr als eine dieser Pathomechanismen an der Ischämie beteiligt sein. (11)

Infarktpatientinnen und -patienten ohne ST-Hebung (siehe Kap. 1.4.1) zeigen in ca. 35% drei betroffene Gefäße, in 20% zwei, in 20% ein und in 15% zeigt sich angiografisch keine kritische Stenose. In 10% der Fälle zeigt sich eine Stenose der linken Koronararterie. (11)

Das Ausmaß des myokardialen Schadens hängt von folgenden Faktoren ab: (12)

- Dauer der Ischämie und Zeit bis zur Reperfusion
- Ausmaß der zu Grunde liegenden Atherosklerose
- Blutversorgung durch kollaterale Gefäße in der betroffenen Region
- Durchmesser des betroffenen Gefäßes
- Stenosierungsgrad
- Komorbiditäten

## 1.4 Klinik

Als Leitsymptom des Myokardinfarktes wird der anhaltende (länger als 20 Minuten dauernde) Brustschmerz beschrieben. Eine Ausstrahlung in den linken Arm (seltener in beide oder in den rechten Arm), zum Hals, Unterkiefer, Zähne oder in die Schultergegend ist möglich. Begleitsymptome sind Schwächegefühl, Angst, vegetative Symptomatik (u.a. Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen), Herzrhythmusstörungen, Blutdruckabfall sowie Synkopen und Dyspnoe. (13, 14)

Ein Drittel der Patientinnen und Patienten präsentiert sich mit atypischen Symptomen. Sie zeigen Schmerz an anderen Lokalisationen, wie z.B. Epigastrium, Rücken, Hals, Kiefer oder Symptome wie Schwäche, Schwitzen, Übelkeit sowie Dyspnoe, jedoch keinen Brustschmerz. Diese Patienten sind typischerweise älter, weiblich und haben eine höhere Prävalenz für Diabetes, Hypertonie, Herzinsuffizienz sowie Schlaganfall. (15, 16)

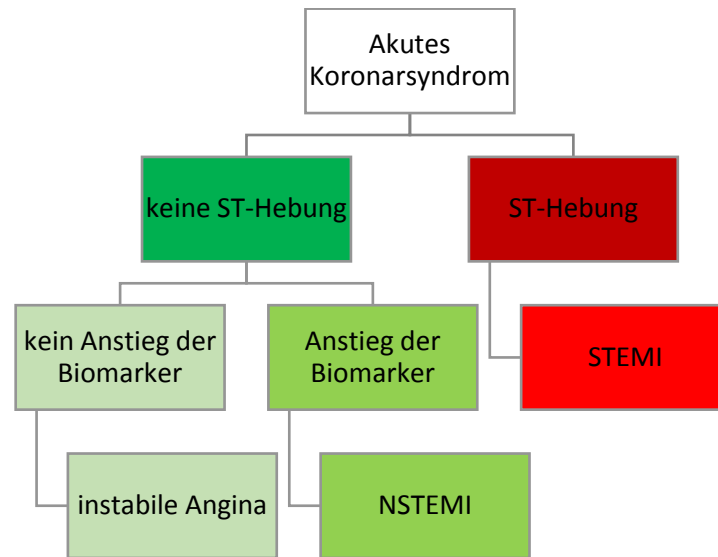
### 1.4.1 Klinische Unterteilungen

Bei Patienten/-innen mit anhaltenden Symptomen (im Ruhezustand), wird die Arbeitsdiagnose „akutes Koronarsyndrom“ (ACS) gestellt. Je nach Ergebnis der EKG und dem Nachweis von kardialen Biomarkern, werden drei Gruppen unterteilt, welche die weitere Behandlung vorgeben: (11, 14)

- ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI): Patientinnen und Patienten, deren EKG eine persistierende (länger als 20 Minuten dauernde) ST-Hebung zeigt. Die ST-Hebungen entsprechen einem totalen Verschluss einer Koronararterie. Diesen Patienten/-innen sollte umgehend eine Reperfusionstherapie zukommen.
- Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI): Diese Patienten/-innen zeigen keine persistierenden ST-Hebungen im EKG. Dafür können vorübergehende ST-Hebungen, ST-Senkungen, T-Wellen-Inversionen, flache T-Wellen oder ein unauffälliges EKG beobachtet werden.

- Instabile Angina pectoris: Sind weder ST-Streckenhebungen noch eine Erhöhung kardialer Biomarker vorhanden, wird die abschließende Diagnose instabile Angina pectoris gestellt.

**Abbildung 2 - Akutes Koronarsyndrom**



Modifiziert nach Harrison TR (11)

Des Weiteren klassifiziert man einen MI je nach auslösender Ursache: (5)

- Spontaner MI (MI Typ 1): Bei einem MI Typ 1 steht die Ischämie in Verbindung mit einem atherosklerotischen Geschehen (Plaqueruptur, -ulzeration, -fissur, -erosion oder -dissektion), welche zur Myokardnekrose führt.
- MI in Folge einer ischämischen Inbalance (MI Typ 2): Bei einer Myokardnekrose aufgrund eines Missverhältnisses zwischen Sauerstoffzufuhr und -bedarf, die nicht auf einer Koronaren Herzerkrankung (KHK) beruht, spricht man von einem MI Typ 2. Als Ursache findet man unter anderem koronare endotheliale Dysfunktion, Koronararterienspasmus, Koronarembole, Arrhythmien, Anämie, respiratorisches Versagen, Hypo- oder Hypertonie.
- Plötzlicher Herztod aufgrund eines MI (MI Typ 3): Hierzu gehören Patientinnen und Patienten, die einen Herztod erleiden, vorrausgehend

infarkttypische Symptome zeigten, zusammen mit ischämischen EKG-Veränderungen oder neu aufgetretenen LSB, wobei jedoch kardiale Biomarker noch nicht erhöht waren beziehungsweise nicht abgenommen wurden.

- Myokardinfarkt in Zusammenhang einer PCI (MI Typ 4a)
- Myokardinfarkt durch eine Stentthrombose (MI Typ 4b)
- Myokardinfarkt in Zusammenhang einer CABG (MI Typ 5)

## **1.5 Diagnostik**

### **1.5.1 Anamnese**

Die Befragung der Patienten/-innen sollte sich auf den Schmerzcharakter, die Schmerzlokalisierung und -dauer, den Vergleich mit früheren Schmerzepisoden sowie auslösende Umstände und kardiovaskuläre Risikofaktoren konzentrieren (siehe Kapitel 1.3.1). (17)

### **1.5.2 Physikalische Untersuchung**

Patienten/-innen mit akutem Myokardinfarkt präsentieren sich in der Regel tachykard, blass und mit feuchten, kalten Extremitäten, was auf eine Sympathikusstimulation zurückzuführen ist. Diese wird durch den Schmerz verursacht oder ist Ausdruck einer verminderten linksventrikulären Pumpfunktion. Durch Extrasystolen oder andere Herzrhythmusstörungen kann der Puls unregelmäßig sein. (10, 13)

Bei der Auskultation des Herzens kann ein Systolikum auf Komplikationen oder Differentialdiagnosen hinweisen. Mechanische Komplikationen wären eine ischämische Mitralklappeninsuffizienz, Papillarmuskelruptur oder ein selten vorkommender akuter Ventrikelseptumdefekt. Eine Aortenstenose kann auch eine Angina pectoris-Symptomatik imitieren. (10, 14)

Die Auskultation der Lunge kann durch eine pulmonale Stauung oder ein Lungenödem, bedingt durch eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion, pathologische Atemgeräusche hervorbringen. (10)

Bei der körperlichen Untersuchung sollte auch auf Zeichen extrakardialer, wie zum Beispiel pulmonaler, gastrointestinaler oder muskuloskelettaler Ursachen geachtet werden. Ist der Brustschmerz durch Druckausübung auf den Thorax reproduzierbar, ist eine andere Diagnose sehr wahrscheinlich. (18)

### **1.5.3 Elektrokardiographie**

Das 12-Kanal EKG ist die wegweisendste diagnostische Methode bei Patientinnen und Patienten mit suspeziiertem ACS. Es wird empfohlen, ein EKG innerhalb von

höchstens 10 Minuten nach Ankunft der Patientinnen und Patienten abzunehmen und zu interpretieren. (14, 19)

Finden sich ST-Hebungen im EKG (sprich STEMI) sollten die Patientinnen und Patienten rasch einer Reperfusionstherapie zugeführt werden. ST-Hebungen sollten in zwei angrenzenden Ableitungen gefunden werden, bei Männern unter 40 Jahren  $\geq 0,25$  mV und über 40 Jahren  $\geq 0,2$  mV betragen, sowie bei Frauen  $\geq 0,15$  mV in den Ableitungen  $V_2$ - $V_3$ , in anderen Ableitungen  $\geq 0,1$  mV. Des Weiteren sollte auch auf ST-Hebungen in den Ableitungen  $V_3R$  und  $V_4R$  sowie  $V_7$ - $V_9$  geachtet werden. (20)

Im Falle eines NSTEMI zeigen hingegen mehr als ein Drittel der Patientinnen und Patienten ein unauffälliges EKG. Typische EKG-Veränderungen sind ST-Senkungen, transiente Hebungen und T-Wellen-Veränderungen. (21)

#### **1.5.4 Biomarker**

##### *1.5.4.1 Troponin*

Das kardiale Troponin (cTn) ist als Muskelprotein eine Komponente des kontraktilen Apparates der kardialen Myozyten und wird ausschließlich im Herzen exprimiert. Es gibt zwei Isoformen des cTn: cTnI und cTnT. (22) Kommt es, zum Beispiel durch Ischämie, zur Nekrose von Kardiomyozyten findet man cTnI und cTnT im Blut. Jedoch können auch andere, nicht ischämische Ursachen (wie etwa Myokarditis, Pulmonalembolie, akute sowie chronische Herzinsuffizienz oder Sepsis) zu Troponin-Erhöhungen führen. (5, 23)

Lange ging man davon aus, dass Troponin nur bei Nekrosen freigesetzt wird, was auch bei Tierstudien nachgewiesen wurde. Im klinischen Setting findet man jedoch auch Troponin-Anstiege ohne nachgewiesene Nekrosen. (23, 24)

5-8% des Troponins befinden sich ungebunden im Zytosol oder im sogenannten *Early Releasable Pool*. Es wird angenommen, dass bei jeglicher myokardialer Beschädigung immer zuerst jenes ins Blut übertritt. So wird im Falle einer reversiblen Verletzung schnell das Troponin aus dem Zytosol und *Early Releasable Pool* freigesetzt. Da die Halbwertszeit von Troponin bei ungefähr zwei Stunden liegt, sinkt es auch schnell wieder. Bei einer Nekrose zerfallen die

kontraktilen Komponenten jedoch kontinuierlich, was zu einem erhöhten Troponin-Spiegel über einen längeren Zeitraum führt. (25, 26)

Derzeit geht man von den 6 folgenden (patho-)physiologischen Mechanismen einer Troponin-Erhöhung aus: (23)

- Nekrose von kardialen Myozyten:  
Eine Nekrose, verursacht durch Ischämie, Entzündung, mechanische Traumata oder toxische Noxen, ist die wohl häufigste Ursache.
- Apoptose:  
Eine Freisetzung im Zuge des programmierten Zelltods findet man unter anderem im Endstadium einer chronischen Herzinsuffizienz.
- Zellmauserung:  
Darunter versteht man den Zellaustausch der kardialen Myozyten, der sich je nach Alter zwischen 1% - 0,45% beträgt. Eventuell findet man durch den Untergang der ausgetauschten Zellen systemisch Troponin.
- Freisetzung von Produkten der Troponin-Degradierung:  
Die bei der Proteolyse des Troponin entstehenden Proteinf Fragmente sind zellmembranpermeabel. So findet man schon bei einer milden Ischämie von 15 Minuten Degradierungsprodukte von Troponin im Blut. (27–29)
- Erhöhte Membranpermeabilität:  
Durch Ischämie, aber auch durch die Dehnung von Kardiomyozyten, wie zum Beispiel bei einer erhöhten Vorlast, kann es zur Zunahme der Permeabilität der Zellmembran kommen und somit zum Verlust von Troponin aus dem Intrazellulärraum. (30)
- *Membranous Blebbing*:  
Es wird angenommen, dass durch Abschnürung von Membranvesikeln Troponin freigesetzt wird. Nachgewiesen ist, dass in Kulturen angelegte Kardiomyozyten unter Ischämie aktiv Membranvesikel freisetzen ohne in Nekrose überzugehen. (31)

Die Bestimmung des Troponins gehört neben dem EKG zu den Eckpfeilern der Infarkt Diagnostik. Bei Patienten/-innen mit Myokardinfarkt steigt das cTn rasch nach Beginn der Symptomatik und bleibt bis zu mehreren Tagen erhöht. Ältere Generationen der Troponin-Assays konnten einen Anstieg des cTn erst nach 3 bis

4 Stunden messen (mit weiteren Messungen nach 6 und 12 Stunden), während neuere *sensitive* oder *high-sensitive cardiac troponin* (hs-cTn)-Assays viel geringere Troponinkonzentrationen detektieren und somit früher messbar machen. (5, 32, 33)

Jedoch führte eine erhöhte Sensitivität zu einer vermehrten Anzahl an positiven Troponin-Messungen, die nicht durch einen AMI, sondern durch verschiedene andere akute oder chronische Ursachen ausgelöst wurden. Dies führt zu einer Verminderung des positiv prädiktiven Wertes. (34, 35)

Verschiedene Studien zeigen, dass sich bei bis zu 2% der Gesamtpopulation der hs-cTnT Wert über der 99. Perzentile befindet. (36–38) Diese Individuen leiden üblicherweise unter KHK, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, linksventrikuläre Hypertrophie oder an einer Kombination dieser Komorbiditäten. (23) So sollte die Bewertung einer Troponin T (TnT)-Erhöhungen immer unter Berücksichtigung der klinischen Präsentation erfolgen. Eine TnT-Erhöhung, gleich welchen Ursprungs, ist jedoch immer mit einem ungünstigen Outcome verbunden. (39, 40)

Folgende Abbildung zeigt mögliche Differentialdiagnosen eines AMI bei erhöhtem Troponin.

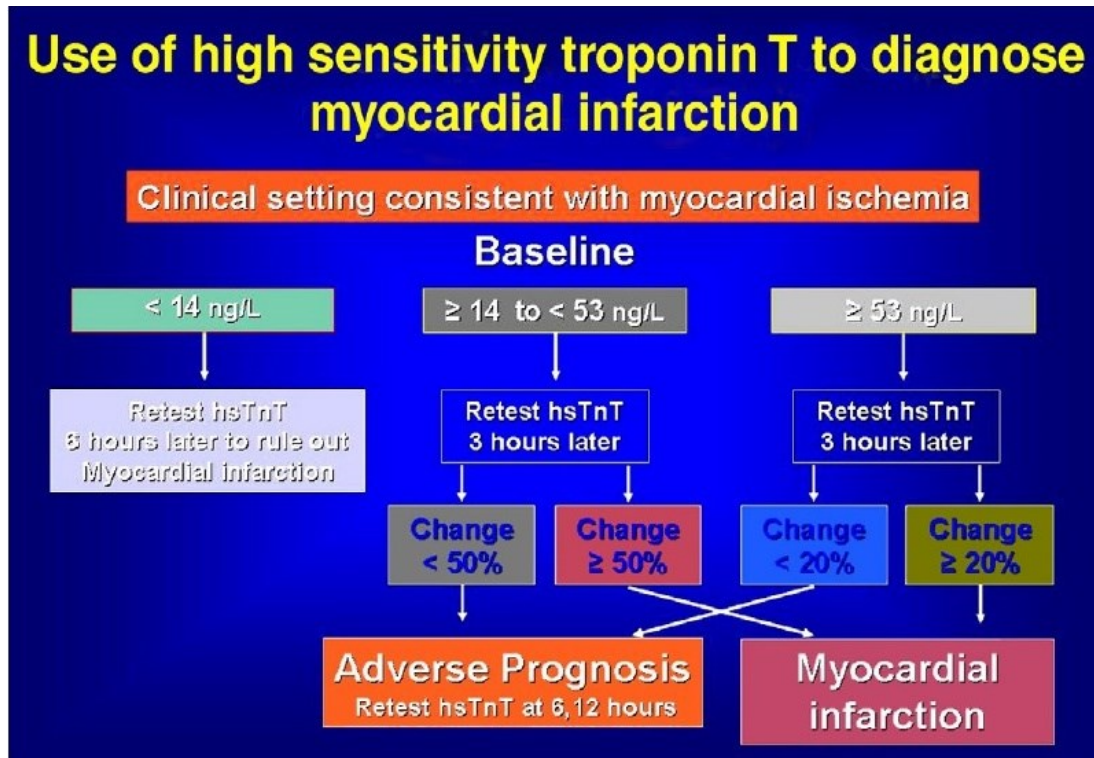
**Abbildung 3 - Ursachen einer Troponinerhöhung ohne myokardiale Ischämie**

Differentialdiagnosen bei Troponinerhöhungen
<ul style="list-style-type: none"><li>- Trauma</li><li>- Herzinsuffizienz</li><li>- Aortenklappenfehler</li><li>- Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie</li><li>- Arterielle Hypertonie</li><li>- Arterielle Hypotonie</li><li>- Nierenversagen</li><li>- Medikamententoxizität</li><li>- Hypothyreose</li><li>- Entzündliche Erkrankungen</li><li>- Pulmonale Embolie</li></ul>

Modifiziert nach Harrison TR (11)

In der klinischen Umgebung werden laut aktuellen Guidelines zwei Algorithmen zur Interpretation der TnT-Werte in Bezug auf einen NSTEMI empfohlen. (14) Der 0h/3h-Algorithmus basiert auf einer TnT-Messung bei Präsentation und nach 3 Stunden. Eine detaillierte Abfolge ist in Abbildung 4 dargestellt.

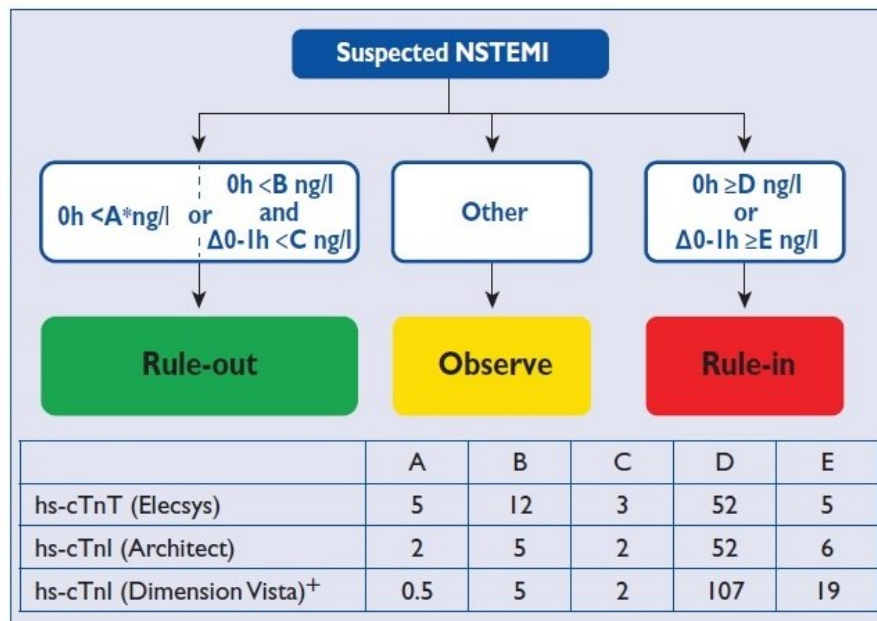
Abbildung 4 - 0h/3h-Algorithmus des Troponins



Übernommen von White HD (41)

Bei Verfügbarkeit eines hs-cTn-Assays besteht die Möglichkeit der Verwendung des 0h/1h-Algorithmus. Dieser basiert auf einer Messung bei Präsentation und nach 1 Stunde und teilt die Patientinnen und Patienten in *rule-out*-, Observanz und *rule-in*-Gruppen (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5 - 0h/1h-Algorithmus des Troponins



Übernommen von Roffi M et al. (14)

Bei beiden Algorithmen liegt der negativ-prädiktive Wert zwischen 98 und 100%. Der positiv-prädiktive Wert des 0h/3h Algorithmus ist abhängig vom verwendeten Assay, beim 0h/1h Algorithmus beträgt er 75-80%. (14)

Für die Verwendung aller Algorithmen sollten folgende Punkte beachtet werden:  
(14)

- Die Algorithmen sollten nur in Verbindung mit allen klinischen Informationen (besonders Anamneseerhebung, klinische Untersuchung, EKG) bewertet werden.
- Wenn sich Patienten/-innen sehr früh nach Symptombeginn präsentieren, sprich innerhalb einer Stunde, sollte nach 3 Stunden eine TnT-Bestimmung erfolgen.
- Bei persistierendem klinischen Verdacht oder wiederkehrender Symptomatik sollten weitere TnT-Messungen erfolgen, da in ungefähr 1% aller Patienten/-innen ein verspäteter TnT-Anstieg beobachtet werden kann.  
(42, 43)

#### 1.5.4.2 Copeptin

CT-pro Vasopressin, auch Copeptin genannt, stammt zusammen mit Arginin-Vasopressin und Neurophysin II vom Präpeptid Provasopressin ab. (44) Copeptin ist das C-terminale seines Vorgängermoleküls und ist derzeit noch von unbekannter Funktion. (45) Das antidiuretische Hormon (ADH) kontrolliert die osmotische Homöostase und wird bei Hyperosmolalität, Hypovolämie, Hypotension ausgeschüttet sowie durch hypothalamische Osmorezeptoren und Angiotensin II gesteuert und spiegelt damit des individuellen Stresslevels wider. (46, 47) So wird es auch sofort bei einem AMI ausgeschüttet. (48)

ADH wäre in dieser Hinsicht ein wichtiger Biomarker, kann jedoch aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit in der klinischen Routine nicht verwendet werden. Copeptin ist hingegen ein wesentlich stabileres Molekül und einfach messbar. (49) Deshalb wäre Copeptin, als Surrogat des AVP-Spiegels, ein Marker für akuten endogenen Stress und sollte somit bei einem AMI rasch ansteigen. (50)

In der klinischen Realität zeigt Copeptin bei alleiniger Anwendung keinen nachweisbaren Nutzen. (51) Jedoch bietet die Kombination eines initial negativen Troponins mit einem niedrigen Copeptin ( $< 10 \text{ pmol/l}$ ) einen negativ-prädiktiven Wert bis zu 99,7% und verringert damit die Anzahl falsch-negativer Fälle im Vergleich zu einer alleinigen hs-TnT Anwendung. (52) Hiermit lässt sich ein früher und sicherer Ausschluss eines AMI gewährleisten. (50, 53)

#### 1.5.5 Bildgebung:

Die transthorakale Echokardiografie sollte bei allen Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf NSTEMI durchgeführt werden. Es können Wandbewegungsstörungen erkannt und die linksventrikuläre Auswurffraktion abgeschätzt werden. Mittels Doppler-Echokardiografie können auch Ventrikelseptumdefekte und Mitralinsuffizienzen nachgewiesen werden, die zu den Komplikationen eines AMI zählen. Des Weiteren können Hinweise auf andere Ursachen des Leitsymptomes Brustschmerz gefunden werden, wie zum Beispiel Aortendissektion, Perikarderguss, Aortenklappenstenose oder rechtsventrikuläre Hypertrophie aufgrund einer Pulmonalembolie. (5, 11, 14)

Auch szintigrafische Verfahren können in der Diagnostik angewandt werden. Verwendet werden Tracer, wie zum Beispiel  $^{201}\text{Tl}$ -Thallium oder  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Technetium-

Sestamibi, die sich proportional zur Myokardperfusion verteilen und so avitales Gewebe aufdecken. Doch kann dieses Verfahren nicht zwischen frischem Infarkt und einer chronischen Narbe unterscheiden. Deshalb ist es in der akuten Diagnostik ungeeignet und wird nur in unklaren Fällen verwendet. (11)

Mittels Computertomografie (CT) lassen sich unter Kontrastmittelinjektion die Koronararterien darstellen und findet beim Ausschluss der KHK Verwendung. Ein unauffälliges koronares CT zeigt einen hohen negativ-prädiktiven Wert um ein Infarktgeschehen (durch fehlende Koronarstenose) auszuschließen. (54) Jedoch ist die Anwendung bei vorbestehender KHK, erhöhter oder unregelmäßiger Herzfrequenz limitiert. Ein CT kann alternative Ursachen des Brustschmerzes ausschließen, wie zum Beispiel Pulmonalembolie, Aortendissektion oder Pneumothorax. (14, 55)

Durch Magnetresonanz (MR) lassen sich Perfusion als auch Wandbewegung bewerten. Die Anwendung der *Late-enhancement*-Technik mit Gadolinium, dass sich in Infarktzone anreichert, erlaubt das Detektieren von infarzierten Gebieten und kann frischen von abgelaufenen Infarkt unterscheiden. (56) Außerdem erlaubt das kardiale MR die Unterscheidung zwischen MI, Myokarditis und Tako-Tsubo Kardiomyopathie. (14, 57)

Die invasive Koronarangiografie spielt eine zentrale Rolle in der Diagnostik des MI. Sie erlaubt die Erkennung von Verengungen oder Verschlüssen der Koronargefäße und kann damit eine koronare Ursache bestätigen oder ausschließen. In der gleichen Sitzung kann auch mittels PCI eine Angioplastie oder Stentimplantation stattfinden (siehe Kap 1.6.2). (11, 14)

## **1.6 Therapie**

Den Patienten/-innen sollte Bettruhe verordnet werden. Ein kontinuierliches EKG-Monitoring um ST-Streckenänderungen oder Rhythmusstörungen gleich zu erkennen. (11)

### **1.6.1 Medikamentöse Therapie:**

#### *1.6.1.1 Antiischämische Therapie:*

Das Ziel der antiischämischen Behandlung ist es, entweder den myokardialen Sauerstoffverbrauch zu reduzieren oder das Sauerstoffangebot zu erhöhen.

Bei ischämischen Beschwerden sollten Nitrate zuerst sublingual oder bukkal verabreicht werden. Sollte darauf keine Besserung eintreten, kann eine intravenöse Nitroglyceringabe eingeleitet werden. Es ist anzumerken, dass Nitrate nur die Symptomatik verbessern, jedoch nicht das Outcome. Hypotonie und die Einnahme von Sildenafil oder anderen Phosphodiesterase-5-Hemmern sind absolute Kontraindikationen.

Die Gabe von Betablockern reduziert den myokardialen Sauerstoffverbrauch indem sie die Herzfrequenz senken, Blutdruck und die myokardiale Kontraktilität vermindern. Jedoch sind Betablocker bei einer bestehenden Herzinsuffizienz kontraindiziert.

Sollten die Maximaldosen von Nitraten und Betablockern erreicht sein bzw. Kontraindikationen vorliegen, können herzfrequenzreduzierende Kalziumantagonisten (z.B. Verapamil oder Diltiazem) eingesetzt werden. Des Weiteren umfasst die medikamentöse Therapie die Verwendung von ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptorblockern. (11, 14)

Die Verabreichung von Sauerstoff sollte bei einer verminderten Sauerstoffsättigung von < 90% oder bei Atemnot durchgeführt werden. (58)

#### *1.6.1.2 Antithrombotische Therapie:*

Die antithrombotische Therapie umfasst die Verwendung von Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulanzen. Beide Therapieformen haben starke Blutungen als wichtigste Nebenwirkung. Deshalb sollte vor der Verabreichung auf anamnestisch bekannte Blutungsereignisse Acht gegeben werden und die Dosierung an Körpergewicht und Kreatinin-Clearance angepasst werden.

Die Thrombozytenaggregationshemmung wird initial mit der Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) begonnen, solange keine aktive Blutung oder eine ASS-Unverträglichkeit vorliegt. Bei Fehlen eines hohen Blutungsrisikos sollte zusätzlich die Gabe von Clopidogrel verabreicht werden. Mit der Kombination mit ASS, auch genannt duale Plättchentherapie, hat die Patientin oder der Patient im Vergleich zur Monotherapie mit ASS ein geringeres Risiko einen kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden. (59, 60) Die duale

Plättchentherapie sollte sowohl bei konservativer, als auch bei invasiver Behandlung mindestens über ein Jahr fortgeführt werden.

Sollte es unter Clopidogrel zu einem weiteren kardiovaskulären Ereignis kommen bzw. die Patientin oder der Patient schlecht auf Clopidogrel ansprechen, können alternativ Prasugrel oder Ticagrelor verabreicht werden.

Ergänzend zur Thrombozytenaggregationshemmung besteht die Möglichkeit der Antikoagulation. Die Kombination zeigt Vorteile gegenüber beiden Therapien einzeln angewandt. (61) Dazu kann unfraktioniertes Heparin oder das niedermolekulare Heparin Enoxaparin eingesetzt werden. Auch der direkte Thrombininhibitor Bivalirudin oder Fondaparinux, ein indirekter Faktor-Xa-Inhibitor, können verabreicht werden. (11, 14)

### **1.6.2 Invasive Therapie:**

Eine invasive Reperfusionstherapie, sprich eine perkutane koronare Intervention (PCI) oder ein aortokoronarer Bypass (CABG), sollte bei Patientinnen und Patienten mit STEMI innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn erfolgen. Bei Patientinnen und Patienten mit NSTEMI zeigt eine frühzeitige Reperfusion gegenüber der konservativen Therapie einen Vorteil bei Hochrisikopatienten/-innen. Die empfohlenen Indikationen einer früh-invasiven Therapie werden in der folgenden Tabelle aufgeführt. (11)

**Abbildung 6 - Empfehlungen zur Anwendung einer früh-invasiven Therapie**

<b>Anwendung einer früh-invasiven Therapie</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Rezidivierende Angina trotz Behandlung</li><li>- Erhöhtes TnT oder TnI</li><li>- Neu aufgetretene ST-Senkung</li><li>- Stauungsherzinsuffizienz</li><li>- Ejektionsfraktion &lt; 40%</li><li>- Anhaltende ventrikuläre Tachykardie</li><li>- PCI &lt; 6 Monate, St.p. CABG</li><li>- Hochrisikoprofil</li><li>- Hämodynamische Instabilität</li><li>- Leicht bis mittelgradige Niereninsuffizienz</li><li>- Diabetes mellitus</li></ul>

Modifiziert nach Harrison TR (11)

Bevor eine invasive Diagnostik oder Therapie angewandt wird, sollte zwischen den damit einhergehenden Risiken und dem Benefit in Prognose, Symptombesserung und Lebensqualität sorgfältig abgewogen werden. (14)

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Kernfrage und Zielsetzung**

Es wird untersucht, ob die Bestimmung des Copeptins zu einem Vorteil in der frühen Diagnostik bei Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf AMI beiträgt.

### **2.2 Studiendesign**

Bei dieser Arbeit handelt sich um eine retrospektive Auswertung klinischer und labormedizinischer Daten. Die Copeptinwerte werden mit TnT-Werten und den Ergebnissen des Troponin-Algorithmus sowie der Aufnahmediagnose verglichen.

### **2.3 Studienpopulation**

Bei der Studienpopulation handelt es sich in allen Fällen um Patienten/-innen, die sich mit ACS-Symptomatik in der Notaufnahme präsentierten. Alle erhielten eine eingehende klinische Bewertung mit Anamneseerhebung, physikalischer Untersuchung und 12-Kanal-EKG, sowie die Bestimmung der Laborparameter. Der Ablauf der gesamten Diagnostik und Therapie wurde von den untersuchenden Ärzten vorgegeben. Patientinnen und Patienten mit ST-Hebungen im EKG wurden nicht inkludiert.

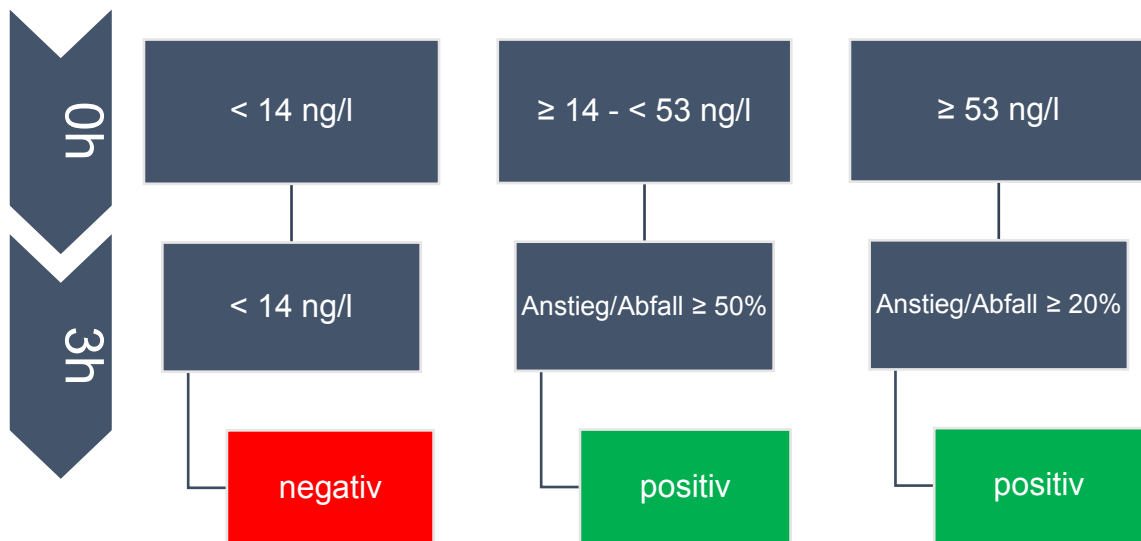
### **2.4 Datenerhebung**

Von den Patienten/-innen werden folgende Daten erhoben:

- Die Troponinwerte zum Zeitpunkt der Präsentation, nach 1 Stunde und nach 3 Stunden
- Der Copeptinwert aus der initialen Blutprobe (Eingefroren und innerhalb von 14 Tagen nachbestimmt)
- Die Aufnahmediagnose der EBA
- Entlassung oder stationäre Aufnahme

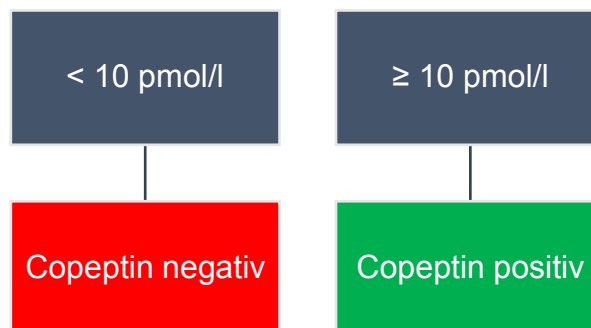
Höhe und Verlauf der Troponinwerte werden nach folgendem Algorithmus (Alg3h) bewertet. Es werden nur eindeutig positive und eindeutig negative Ergebnisse beachtet.

**Abbildung 7 - 3h-Algorithmus zur Bewertung des Troponins**



Für Copeptin wird ein Cutoff von 10 pmol/l verwendet (AlgCp).

**Abbildung 8 - Algorithmus zur Bewertung des Copeptins**



Diese Einteilungen orientiert sich an den von den ESC-Leitlinien vorgegebenen Algorithmen. (14)

Die Aufnahmediagnosen werden in NSTEMI, hypertensive Krise (HT) und sonstige Diagnosen eingeteilt.

## 2.5 Labormedizinische Analytik

Die folgenden Daten wurden den Herstellerinformationen (Beipackzetteln) entnommen.

Zur quantitativen Bestimmung des cTnT erfolgt mittels *Elecsys Troponin T hs STAT Test*. Dieser arbeitet nach dem Sandwichprinzip und verwendet zwei monoklonale Antikörper, die gegen humanes cTnT gerichtet sind. Der Messbereich liegt bei 3 – 10 000 ng/l und der obere Referenzwert (99. Perzentile) bei 14 ng/l (Der VK liegt in diesem Bereich zwischen 2,5 und 6,2%).

Die Konzentration des Copeptins wird mittels *B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR* bestimmt, der Test läuft nach dem Sandwichprinzip ab. Der Messbereich liegt zwischen 0,7 und 500 pmol/l (bzw. 2 000 pmol/l nach automatischer Verdünnung). Um einen AMI auszuschließen wird ein Grenzwert von 10 pmol/l empfohlen (VK < 10 % in diesem Bereich).

## 2.6 Statistische Auswertung

Statistische Auswertung der Daten erfolgt mittels *Microsoft Excel* und *IBM SPSS Statistics*. Zuerst werden die Daten in einer Excel-Tabelle gesammelt und dann als Variablen in SPSS eingelesen. Mittels deskriptiver Statistik werden die Parameter-Häufigkeiten ermittelt. Vergleiche zwischen einzelnen Gruppen erfolgen je nach Verteilungsmuster mit entsprechend geeigneten Verfahren.

### 3 Ergebnisse

Im Zeitraum vom Mai 2015 bis Januar 2016 wurden retrospektiv 197 Fälle identifiziert, die mit ACS-Symptomatik in der EBA vorstellig wurden.

Bei allen Patientinnen und Patienten wurde der initiale TnT-Wert (TnT0) erhoben. In 99 Fällen wurde eine Verlaufsbestimmung des TnT nach 1 Stunde (TnT1) durchgeführt, in 68 Fällen nach 3 Stunden (TnT3). In 91 Fällen wurde eine Bestimmung des Copeptin-Wertes (Cp) nachträglich durchgeführt.

**Tabelle 1 - Statistische Parameter der Laborwerte**

	<b>TnT 0</b>	<b>TnT 1</b>	<b>TnT 3</b>	<b>Cp</b>	<b>Δ 1</b>	<b>Δ 3</b>
<b>n</b>	197 <sup>+</sup>	99 <sup>+</sup>	68 <sup>+</sup>	93 <sup>+</sup>	99 <sup>+</sup>	68 <sup>+</sup>
<b>mean</b>	29,33	28,36	47,56	171,26	5,78	20,94
<b>med</b>	16,00	17,00	21,00	11,60	0,00	1,00
<b>SD</b>	100,47	39,54	93,60	902,61	25,45	78,76
<b>min</b>	3,00	3,00	3,00	2,00	-9,00	-6,00
<b>max</b>	1337,00	321,00	720,00	7991,00	226,00	604,00

(<sup>+</sup> keine Normalverteilung)

Ein Fall wurde exkludiert, nachdem dort nur TnT0 ohne Verlaufsmessungen und Cp vorlag.

Die Studienpopulation wurde je nach den angewandten Algorithmen in fünf Gruppen (A bis E) eingeteilt.

**Tabelle 2 - Gruppeneinteilung nach vorhandenen Laborparametern**

	Gruppe A		Gruppe B		Gruppe C			Gruppe D		Gruppe E		
	TnT0	TnT1	TnT0	TnT3	TnT0	TnT1	TnT3	TnT0	Cp	TnT0	TnT3	Cp
<b>n</b>	75,00 <sup>+</sup>		4,00 <sup>+</sup>		24,00 <sup>+</sup>			53,00 <sup>+</sup>		40,00 <sup>+</sup>		
<b>mean</b>	21,3	26,6	23,3	27,0	26,6	34,0	45,3	44,7	193,1	27,0	51,0	142,3
<b>med</b>	16,0	16,0	19,0	21,5	17,0	18,0	21,5	11,0	9,4	19,5	20,0	16,5
<b>SD</b>	18,0	39,7	20,7	22,2	36,3	39,2	56,9	190,2	1095,6	24,2	114,2	565,6
<b>min</b>	3	3	5	7	3	3	3	3	2,4	3	3	2
<b>max</b>	95	321	50	58	178	169	245	1337	7991	116	720	3571

(<sup>+</sup> keine Normalverteilung)

In den Fällen mit TnT3 und Cp (Gruppe E) werden die Ergebnisse des Troponin-0h/3h-Algorithmus (Alg3h) und des Copeptin-Algorithmus (AlgCp) mittels Kreuztabellen miteinander verglichen.

**Tabelle 3 - Vergleich Alg3h und AlgCp**

		Alg3h		Gesamt
		negativ	positiv	
AlgCp	negativ	6	1	7
	positiv	3	4	7
Gesamt		9	5	14

Mittels Kreuztabelle werden in Fällen mit TnT0 und Cp (Gruppe D und E) laut Troponin-0h/1h-Algorithmus eindeutig negative und positive initiale TnT0 (< 5 ng/l bzw. ≥ 52 ng/l) mit AlgCp verglichen.

**Tabelle 4 - Vergleich AlgCp und TnT0**

		TnT0		n=
		< 5 ng/l	≥ 52 ng/l	
AlgCp	negativ	10	1	11
	positiv	6	6	12
n=		16	7	23

Folgende Tabelle zeigt den AlgCp in den Fällen mit TnT0 im Graubereich ( $\geq 5$  ng/l und  $< 52$  ng/l) in Gruppe D und E.

**Tabelle 5 - AlgCp bei TnT0 im Graubereich**

		TnT0 $\geq 5$ ng/l & $< 52$ ng/l
AlgCp	negativ	30
	positiv	40
n=		70

Mittels Kreuztabellen werden die Ergebnisse des AlgCp bzw. die eindeutig negativen TnT0 (nach Alg1h) mit Vorliegen der Aufnahmediagnose NSTEMI verglichen.

**Tabelle 6 - Vergleich AlgCp und negatives TnT0 mit Aufnahmediagnose NSTEMI**

		NSTEMI		n=
		negativ	positiv	
AlgCp	negativ	40	1	41
	positiv	49	3	52
n=		89	4	93

		NSTEMI		n=
		negativ	positiv	
TnT0	$< 5$ ng/l	16	0	16
	$\geq 5$ ng/l	73	4	77
n=		89	4	93

Hier lassen sich die Sensitivität und Spezifität eines negativen Cp und eines TnT0  $< 5$  ng/l im Bezug zur Aufnahmediagnose NSTEMI errechnen.

**Tabelle 7 - Sensitivität und Spezifität AlgCp und TnT0**

	Sensitivität	Spezifität
AlgCp	75%	44,94%
TnT0 $< 5$ ng/l	100%	17,98%

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse von AlgCp im Vergleich mit stationären Aufnahmen bzw. Entlassungen.

**Tabelle 8 - Vergleich AlgCp mit Aufnahme/Entlassung**

		Aufnahme	Entlassung	n=
AlgCp	negativ	15	26	41
	positiv	28	24	52
n=		43	50	93

In der folgenden Tabelle werden in Gruppe E die Mediane von TnT0, TnT3 und Cp zwischen den Aufnahmediagnosen NSTEMI, hypertensive Krise (HT) und anderen Diagnosen verglichen.

**Tabelle 9 - Mediane der Aufnahmediagnosen**

	NSTEMI	HT	Andere
	Median	Median	Median
TnT0	64	18	20
TnT3	136	16	19
Cp	305,6	17,2	14

Mittels Kruskal-Wallis-Test wird überprüft, ob die Verteilung von TnT0, TnT3 und Cp über die Diagnosen NSTEMI, HT und andere Diagnosen identisch ist.

**Tabelle 10 - Signifikanz nach Kruskal-Wallis-Test**

	Signifikanz
TnT0	0,181
TnT3	0,005 <sup>+</sup>
Cp	0,158

(<sup>+</sup> Nullhypothese ist abzulehnen, Signifikanzniveau = 0.05)

Im Fall von TnT3 ist die Nullhypothese, dass die Verteilung über die Diagnosen identisch ist, abzulehnen.

## 4 Diskussion

Die Studie umfasste ein Personenkollektiv von 197 Patienten und ist hiermit relativ klein im Vergleich zu vorhandenen Studien. (48, 53)

Zur Bewertung des Copeptins eignen sich die Gruppen D und E. (Von den 93 Copeptinbestimmungen liegen 52 Fälle über dem Cutoff von  $\geq 10$  pmol/l.) Innerhalb der Gruppe E lässt sich die Verwendung des Copeptins mit dem bisher etablierten 0h/3h-Algorithmus vergleichen. Die geringe Fallzahl in der Kreuztabelle (vgl. Tab. 3) ist darauf zurückzuführen, dass für Alg3h nur die eindeutig positiven und eindeutig negativen Ergebnisse hinzugezogen wurden. In der Vielzahl der Fälle bedarf es bei der Verwendung des 0h/3h-Algorithmus einer weiteren Beobachtungszeit um einen eindeutigen Ausschluss zu bestätigen. Das Fehlen einer klaren Definition eines solchen „Observanzbereiches“ war der zentrale Nachteil dieses Algorithmus.

Im direkten Vergleich (vgl. Tab. 3) fällt auf, dass von den sieben Cp-negativen Fällen einer nach Alg3h positiv bewertet wird, dieser in weiterer Folge auch unter der Aufnahmediagnose NSTEMI geführt wurde. Von den sieben Cp-positiven Fällen sind nach Alg3h nur drei negativ, was gegen eine diagnostische Übereinstimmung der Algorithmen spricht.

In Tab. 4 werden eindeutig negative und eindeutig positive TnT0-Ergebnisse mit AlgCp verglichen. Von 16 Fällen mit eindeutig negativem TnT0 sind 10 Cp-negativ und sechs liegen über dem Cutoff. Gemessen daran, dass bei einem Cutoff des TnT0 von 3 bis 5 ng/l eine Sensitivität von 97,4% erreicht wird (62), ist die Anzahl der Fälle, deren Cp über dem Cutoff liegt, sehr hoch. Von den 11 Cp-negativen Fällen liegt bei einem eindeutig positiven TnT0 vor. Dieser entspricht dem oben genannten Fall, der unter der Aufnahmediagnose NSTEMI lief.

Tab 5. zeigt die Anzahl der Cp-negativen und -positiven Fälle wenn sich TnT0 im Graubereich befindet. In 30 Fällen liegt der Cp-Wert unter dem Cutoff. Hier zeigt sich eine potentielle Stärke in der Verwendung des Cp, da unter den richtigen Bedingungen ein schnellerer Ausschluss möglich wäre, ohne auf weitere Verlaufsmessungen des TnT warten zu müssen.

In Tab. 6 wird das Vorliegen der Aufnahmediagnose NSTEMI mit den Ergebnissen des AlgCp und einem eindeutig negativen TnT0 nach Leitlinien verglichen. Ein Ausschluss kann durch TnT0 hierbei nur in 16 von 93 Fällen erzielt werden, in keinem dieser Fälle wurde die Aufnahmediagnose NSTEMI gestellt. Durch eine Cp-Bestimmung kommt man auf 41 Ausschlüsse, wo jedoch in weiterer Folge in nur einem Fall die Aufnahmediagnose NSTEMI vergeben wurde. Die Sensitivität des Cp liegt bei diesen Daten bei 75% (vgl. Tab. 7). Aufgrund der kleinen Fallzahl und dem Bezug zur Aufnahmediagnose ist die statistische Aussage allerdings limitiert. Jedoch scheint der Ausschluss durch  $TnT0 < 5 \text{ ng/l}$  mit einer Sensitivität von 100% sicherer. Die Spezifität von 44,94% zeigt, dass bei einer hohen Anzahl an anderen Aufnahmediagnosen ein positiver Cp vorliegt.

Im Vergleich des AlgCp mit den stationären Aufnahmen (vgl. Tab. 8) zeigt sich kein eindeutiger Zusammenhang. Von 50 entlassenen Patientinnen und Patienten liegen 24 Fälle über dem Cutoff und könnten so einen nicht vorhandenen AMI nicht bestätigen.

Vergleicht man die Mediane von TnT0, TnT3 und Cp im Falle der verschiedenen Aufnahmediagnosen (siehe Tab. 9), fällt auf, dass Cp (analog zu TnT) erhöht erscheint. Im Falle von HT und anderen Diagnosen ist der Median niedriger, liegt jedoch über dem Cutoff von 10 pmol/l. Untersucht man nun die Verteilung von TnT0, TnT3 und Cp über die Diagnosen mittels dem Kruskal-Wallis-Test zeigt sich, dass im Falle von Cp keine Unterschiede ( $p = 0,158$ ) in der Verteilung vorhanden sind. Daraus lässt sich folgern, dass keine signifikante Erhöhung des Cp im Falle eines NSTEMI vorliegt. Bei TnT3 zeigen sich Unterschiede in der Verteilung. Im Falle eines NSTEMI findet sich eine signifikante Erhöhung des Wertes. Dies bestätigt, dass eine geeignete Studienpopulation vorliegt. Eine Voraussetzung des Kruskal-Wallis-Tests ist, dass bei drei Gruppen jede mindestens neun Probanden beinhaltet. Dies ist bei vorliegendem Kollektiv nicht der Fall, womit die Aussage dieses Tests limitiert ist.

Dies spricht dafür, dass Cp für die Diagnosestellung eines AMI nicht geeignet ist. Verwendung fände es jedoch im schnellen Infarktausschluss, da eine Kombination eines initial niedrigen Troponin mit einem initial niedrigen Copeptinwert einen sehr hohen negativ-prädiktiven Wert zeigt. Dies ermöglicht bei einem selektierten

Patientengut einen frühen und sicheren Ausschluss eines myokardialen Infarktes ohne auf TnT-Verlaufswerte zu warten. (14, 53, 63) Angemerkt sei jedoch, dass eine alleinige Copeptinmessung nur geringe klinische Relevanz bietet (51), was sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit deckt.

Zusammenfassend sei erwähnt, dass sich bei dieser Arbeit Limitationen ergaben. Es wurde eine zu kleine Fallzahl erhoben, um eine statistisch fundierte Aussage treffen zu können. Bei der retrospektiven Auswahl der Fälle waren die benötigten Laborwerte nur teilweise vorhanden, da in der Notaufnahme nicht kontinuierlich weitere Proben nach einer und drei Stunden abgenommen wurden. Auch die zur Copeptinbestimmung notwendigen Blutproben waren teilweise nicht mehr vorhanden. Aufgrund der unvollständigen Laborwerte mussten die Fälle in Gruppen eingeteilt werden. Statistische Methoden konnten nur innerhalb einer Gruppe bzw. zwischen den Gruppen angewendet werden. Dadurch entstanden kleine Fallzahlen bei statistischen Vergleichen. Um ein ideales Kollektiv zu gewinnen, wäre ein prospektives Studiendesign von Nöten, bei dem bei allen Patientinnen und Patienten die benötigten Werte abgenommen werden.

Ein weiteres Problem ist der Vergleich der Ergebnisse mit den Aufnahmediagnosen, da diese meist einer Arbeitsdiagnose für weitere Abklärung und Behandlung entsprechen und die ursprüngliche Pathologie nicht aufklären. Somit sind auch Aussagen über Sensitivität, Spezifität, positiv- und negativ-prädiktiven Wert nicht möglich. Einerseits wären die Ergebnisse einer Koronarangiografie notwendig um ein Infarktgeschehen zu bestätigen, andererseits ein Follow-up um keine Infarkte zu übersehen.

#### **4.1 Schlussfolgerung**

Aufgrund der kleinen Fallzahlen und dem Vergleich mit den Aufnahmediagnosen lassen sich keine eindeutigen Aussagen treffen. Durch die Ergebnisse dieser Studie gewinnt man jedoch den Eindruck, dass TnT in der alleinigen Anwendung gegenüber dem Copeptin der wesentlich verlässlichere Wert ist. Des Weiteren zeigt Copeptin im Gegensatz zu TnT keine signifikanten Unterschiede zwischen den Aufnahmediagnosen.

Eine potentielle Stärke des Copeptins lässt sich bei Patientinnen und Patienten identifizieren, deren TnT0 sich im Graubereich befindet. Hier ließe sich ein schnellerer Ausschluss erzielen. Um dies zu bestätigen, wäre jedoch eine gezielte Untersuchung mit ausreichend hoher Fallzahl notwendig.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Bernard R, Corday E, Eliasch H, Gonin A, Hiat R, Nikoleava LF et al. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Ischemic Heart Disease: Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. *Circulation* 1979; (59):607–9.
2. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mähönen M, Ngu Blackett K et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol* 2010; 40(1):139–46.
3. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28(20):2525–38.
4. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined - A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2000; (21):1502–13.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33:2551–67.
6. Cardiovascular diseases: Fact sheet; 2016 [cited 2017 Jan 26]. Available from: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
7. Cardiovascular diseases statistics; 2016 [cited 2017 Jan 26]. Available from: URL: [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cardiovascular\\_diseases\\_statistics](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cardiovascular_diseases_statistics).
8. Griebler R, Anzenberger J, Eisenmann A. Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Österreich: Angina Pectoris, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit. *Epidemiologie und Prävention.*; 2014.
9. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent Trends in the Incidence, Treatment, and Outcomes of Patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011; 124:40–7.
10. Arastéh K, Baenkler H-W. *Innere Medizin*. 3. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013. (Duale Reihe).

11. Harrison TR, editor. Harrison's principles of internal medicine. [4., 6., 8., 11. Aufl. ff]. New York: McGraw-Hill; 1962. (Health profession series).
12. Non-ST-elevation myocardial infarction: Pathophysiology; 2016 [cited 2017 Jan 26]. Available from: URL: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/151/basics/pathophysiology.html>.
13. Herold G, editor. Innere Medizin 2016: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl.; 2016.
14. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37(3):267–315.
15. Canto JG. Prevalence, Clinical Characteristics, and Mortality Among Patients With Myocardial Infarction Presenting Without Chest Pain. *JAMA* 2000; 283(24):3223.
16. Culic V. Atypical presentation and unrecognized myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27(21):2607.
17. Criteria for the diagnosis of acute myocardial infarction; 2016 [cited 2017 Feb 1]. Available from: URL: [https://www.uptodate.com/contents/criteria-for-the-diagnosis-of-acute-myocardial-infarction?source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/criteria-for-the-diagnosis-of-acute-myocardial-infarction?source=see_link).
18. Grani C, Senn O, Bischof M, Cippa PE, Hauffe T, Zimmerli L et al. Diagnostic performance of reproducible chest wall tenderness to rule out acute coronary syndrome in acute chest pain: a prospective diagnostic study. *BMJ Open* 2015; 5(1):e007442.
19. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV, JR, Kirk JD et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram 10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006; 97(4):437–42.

20. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012 [cited 2016 Oct 24]; 33(20):2569–619.
21. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281(8):707–13.
22. Thomas L, editor. *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 6. Aufl. Frankfurt/Main: TH-Books-Verl.-Ges; 2005.
23. White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(24):2406–8.
24. Fishbein MC, Wang T, Matijasevic M, Hong L, Apple FS. Myocardial tissue troponins T and I. *Cardiovascular Pathology* 2003; 12(2):65–71.
25. Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 67(16):1360–7.
26. Gerhardt W, Katus H, Ravkilde J, Hamm C, Jorgensen PJ, Peheim E et al. S-troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentrations of S-creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem* 1991; 37(8):1405–11.
27. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee T-C, Canty JM. Preload Induces Troponin I Degradation Independently of Myocardial Ischemia. *Circulation* 2001; 103(16):2035–7.
28. Gao WD, Atar D, Liu Y, Perez NG, Murphy AM, Marban E. Role of troponin I proteolysis in the pathogenesis of stunned myocardium. *Circ Res* 1997; 80(3):393–9.
29. McDonough JL, Arrell DK, van Eyk JE. Troponin I degradation and covalent complex formation accompanies myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 1999; 84(1):9–20.

30. Hessel MHM, Atsma DE, van der Valk, E J M, Bax WH, Schalij MJ, van der Laarse A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch* 2008; 455(6):979–86.
31. Schwartz P, Piper HM, Spahr R, Spieckermann PG. Ultrastructure of Cultured Adult Myocardial Cells During Anoxia and Reoxygenation. *Am J Pathol* 1984.
32. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012; 33(18):2252–7.
33. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010; 56(2):254–61.
34. Eggers KM, Lind L, Venge P, Lindahl B. Will the universal definition of myocardial infarction criteria result in an overdiagnosis of myocardial infarction? *Am J Cardiol* 2009; 103(5):588–91.
35. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361(9):858–67.
36. Saunders JT, Nambi V, Lemos JA de, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 2011; 123(13):1367–76.
37. Lemos JA de, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010; 304(22):2503–12.
38. deFilippi CR, Lemos JA de, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Zhan M et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA* 2010; 304(22):2494–502.

39. Kawahara C, Tsutamoto T, Nishiyama K, Yamaji M, Sakai H, Fujii M et al. Prognostic role of high-sensitivity cardiac troponin T in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2011; 75(3):656–61.
40. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116(11):1242–9.
41. White HD. Higher sensitivity troponin levels in the community: what do they mean and how will the diagnosis of myocardial infarction be made? *Am Heart J* 2010 [cited 2016 Oct 11]; 159(6):933–6.
42. Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ. Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(23):2569–78.
43. Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K, Rubini Gimenez M, Bergsma N, Haaf P et al. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *CMAJ* 2015; 187(8):52.
44. Bree FM de, Burbach JP. Structure-function relationships of the vasopressin prohormone domains. *Cell Mol Neurobiol* 1998; 18(2):173–91.
45. Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. 2. Primary structure. *Eur J Biochem* 1972; 28(3):340–6.
46. Robertson GL. Antidiuretic hormone. Normal and disordered function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30(3):671.
47. Robertson GL, Athar S. The interaction of blood osmolality and blood volume in regulating plasma vasopressin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42(4):613–20.
48. Lotze U, Lemm H, Heyer A, Muller K. Combined determination of highly sensitive troponin T and copeptin for early exclusion of acute myocardial infarction: first experience in an emergency department of a general hospital. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7:509–15.

49. Nickel CH, Bingisser R, Morgenthaler NG. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. *BMC Med* 2012; 10:7.
50. El Sayed ZH, Mahmoud HA, El Shall LY, El Sheshtawey FA, Mohamed MA. Impact of copeptin on diagnosis of acute coronary syndrome. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 2014; 15(3):241–7.
51. Lippi G, Plebani M, Di Somma S, Monzani V, Tubaro M, Volpe M et al. Considerations for early acute myocardial infarction rule-out for emergency department chest pain patients: the case of copeptin. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50(2):243–53.
52. Nursalim A, Suryaatmadja M, Panggabean M. Potential clinical application of novel cardiac biomarkers for acute myocardial infarction. *Acta Med Indones* 2013; 45(3):240–50.
53. Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopp L, Ojeda FM et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(19):2096–106.
54. Samad Z, Hakeem A, Mahmood SS, Pieper K, Patel MR, Simel DL et al. A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. *J Nucl Cardiol* 2012; 19(2):364–76.
55. Ayaram D, Bellolio MF, Murad MH, Laack TA, Sadosty AT, Erwin PJ et al. Triple rule-out computed tomographic angiography for chest pain: a diagnostic systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2013; 20(9):861–71.
56. Kwong RY. Detecting Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department With Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circulation* 2003; 107(4):531–7.
57. Lockie T, Nagel E, Redwood S, Plein S. Use of cardiovascular magnetic resonance imaging in acute coronary syndromes. *Circulation* 2009; 119(12):1671–81.

58. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE et al. Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2015; 131(24):2143–50.
59. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345(7):494–502.
60. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358(9281):527–33.
61. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355(9219):1936–42.
62. Zhelev Z, Hyde C, Youngman E, Rogers M, Fleming S, Slade T et al. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350:h15.
63. Mockel M, Searle J, Hamm C, Slagman A, Blankenberg S, Huber K et al. 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):369–76.