

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV  
Klinik der Universität München  
Direktor Prof. Dr. med. Martin Reincke

***Diagnostischer und prognostischer Nutzen von Copeptin in der  
internistischen Notaufnahme***

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Rainer-Christopher Mandel

aus

München

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. Markus Wörnle

Mitberichterstatter: PD Dr. Korbinian Lackermair  
PD Dr. Johannes Tschöp  
Prof. Dr. Eva Hoster

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 07.12.2023

Meiner lieben Mutter

# Inhaltsverzeichnis

<b>I. Einleitung</b> .....	<b>6</b>
<b>1. Zielsetzung</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Copeptin als Biomarker</b> .....	<b>8</b>
2.1. Synthese.....	8
2.2. Stimuli .....	8
2.3. Rezeptoren.....	9
2.4. Verbindung mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS).....	10
2.5. Messung/Geschichte/Plättchenbindung .....	12
2.6. Elimination und Halbwertszeit von Copeptin und Vasopressin .....	12
2.7. Normbereich/Verteilung.....	12
2.8. Funktion von Copeptin.....	13
<b>3. Literaturübersicht zum diagnostischen und prognostischen Nutzen von Copeptin</b> .....	<b>14</b>
3.1. Streß.....	14
3.2. Datenlage zum prognostischen Nutzen von Copeptin bei unspezifischen Beschwerden .....	16
3.3. Akuter Myokardinfarkt (AMI) .....	17
3.4. Herzinsuffizienz.....	25
3.5. Lungenarterienembolie (LAE) .....	26
3.6. Chronische Lungenerkrankungen .....	33
3.7. COPD .....	33
3.8. Asthma bronchiale.....	36
3.9. Pneumonie.....	36
3.10. Pulmonalarterielle Hypertonie .....	40
3.11. Cystische Fibrose .....	40
3.12. Synkope.....	41
3.13. Nierenerkrankungen und arterielle Hypertonie .....	42
3.14. Diabetes mellitus .....	50
3.15. Leberzirrhose und Virushepatitis .....	52
3.16. Malaria.....	53
3.17. Apoplex.....	53
3.18. Trauma.....	55
3.19. Sepsis .....	56
3.20. Kritisch Kranke .....	60
3.21. Reanimation.....	64
3.22. SARS-CoV-2 .....	64
<b>II. Material und Methoden</b> .....	<b>67</b>
<b>1. Studienpopulation</b> .....	<b>67</b>
<b>2. Datensammlung und statistische Analyse</b> .....	<b>69</b>
<b>3. Endpunkte</b> .....	<b>70</b>
<b>4. Messung des Serum-Copeptin-Spiegels mittels Kryptor [75]</b> .....	<b>70</b>
<b>III. Ergebnisse</b> .....	<b>73</b>
<b>1. Copeptinbereiche und -verteilung in der Gesamtkohorte</b> .....	<b>74</b>
1.1. Patienten ohne Betrachtung der SARS-CoV-2 positiven Patienten .....	75
1.2. Copeptinbereiche nach Anamnese bzw. Symptomkomplex.....	75
1.3. Copeptinbereiche nach Diagnosegruppen.....	76
1.4. Copeptinbereiche bei Entlassung aus der Notaufnahme, stationärer Aufnahme und Tod .....	78
1.5. Wahrscheinlichkeiten nach Copeptinbereichen hinsichtlich stationärer Aufnahme, Organversagen sowie Blutung .....	79
<b>2. Korrelationen von Copeptin</b> .....	<b>86</b>

2.1. Korrelation von Copeptin mit Aufenthaltsdauer und Dauer der Intensivpflichtigkeit bei Patienten mit unterschiedlicher Anamnese .....	86
2.2. Korrelation von Copeptin mit anderen Laborparametern, Antibiotikaeskalationen bei Infekt sowie Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate (EK) bei Blutung .....	90
<b>3. Diagnostischer und prognostischer Nutzen von Copeptin .....</b>	<b>92</b>
3.1. Performance von Copeptin nach Anamnese vor Feststehen der Hauptdiagnose .....	92
3.2. Performance von Copeptin bei bekannter Hauptdiagnose .....	117
<b>4. Patienten mit COVID-19.....</b>	<b>141</b>
4.1. Korrelationen zwischen Copeptin und Aufenthaltsdauer sowie Dauer der Intensivpflichtigkeit .....	142
4.2. Korrelation von Copeptin mit etablierten laborchemischen Risikoparametern bei COVID-19 .....	144
4.3. Vergleich der Copeptinmittelwerte bei verschiedenen pulmonalen Erkrankungen.....	144
4.4. Copeptin und bekannte klinische und laborchemische prognostische Parameter für verschiedene Endpunkte bei SARS-CoV-2 .....	148
<b>IV. Zusammenfassung.....</b>	<b>192</b>
1. Gesamtkohorte der Patienten .....	192
2. Patienten mit COVID-19.....	200
<b>V. Diskussion.....</b>	<b>205</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>209</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>214</b>

## **I. Einleitung**

### **1. Zielsetzung**

Die Patientenzahlen in den Notaufnahmen in Deutschland steigen seit Jahren [1]. Der Anspruch an eine leistungsfähige Medizin auf dem neuesten Forschungsstand wird durch den Patienten gestellt, wobei die Notaufnahme immer mehr für Leistungen in Anspruch genommen wird, welche in die hausärztliche Erstversorgung fallen. Durch Gesellschaft und Politik wurde, zumindest bis zum Auftreten von SARS-CoV-2, die Wirtschaftlichkeit und Kosteneffektivität ärztlicher Maßnahmen forciert. Diese drei Eckpunkte muß ein mehr oder weniger erfahrener Arzt in einer Notaufnahme zu jeglicher Uhrzeit in Einklang bringen können, unter dem Druck, bei Fehlern nicht nur die eigene Zukunft, sondern auch Menschenleben zu gefährden.

Die Kosten eines stationären Krankenhausfalls liegen in Deutschland um 5088 Euro [2], zudem besteht ein immer größerer Bettenmangel aufgrund der sich seit Jahren verschärfenden Situation in der Krankenpflege [3]. Somit erscheint eine kostengünstige, einfach handhabbare Methode, die Einschätzung der Schwere einer Erkrankung zu verbessern, für den behandelnden Arzt, den Patienten, aber auch die Gesellschaft gewinnbringend zu sein.

Copeptin könnte solch einen Parameter darstellen, welcher die klinische und weitere laborchemische und apparative Beurteilung des Patienten verbessern kann.

Wie folgend dargelegt werden wird, existieren zum diagnostischen und prognostischen Nutzen von Copeptin einige Studien, welche jedoch meist unter sehr engen Einschlußkriterien nur kleine und vorselektierte Patientenkollektive betrachten. Dies stellt jedoch nicht die oben genannte Realität in einer Notaufnahme dar, wo sich unterschiedlichste Patienten mit unterschiedlichsten Krankheiten und Erwartungen vorstellen.

Patienten zeigen oft ein der Krankheitsschwere inadäquates Streßniveau. Einige sind trotz leichter Symptome sehr besorgt, andere Patienten trotz einer möglicherweise lebensbedrohlichen Erkrankung sehr gelassen. Insbesondere Copeptin als Marker des Streßniveaus könnte hierfür unter Realbedingungen anfällig sein und einen schlechteren Nutzen offenbaren als in bestehenden Studien.

Eine suffiziente Anamnese wird durch eine Sprachbarriere insbesondere nachts deutlich eingeschränkt, wenn kein Übersetzer verfügbar ist. Hier muß in kurzer Zeit die Schwere der Krankheit eingeschätzt werden können und die Dringlichkeit einer stationären oder intensivstationären Behandlung abgeschätzt werden, auch um nachfolgende Patienten mit unter Umständen akut dekompensierendem Zustand versorgen zu können.

Wir wollten somit den laborchemischen Parameter unter Realbedingungen in einer internistischen Notaufnahme auf seinen diagnostischen und prognostischen Nutzen untersuchen, um die bereits zu manchen Krankheitsbildern bestehende Studienlage zu ergänzen, auf ein breiteres Kollektiv auszudehnen und auf seine Anwendbarkeit in der realen Praxis zu untersuchen.

Primäres Forschungsziel dieser Arbeit ist demnach die Darstellung des diagnostischen und prognostischen Nutzens von Copeptin unter realen Bedingungen in einer internistischen Notaufnahme. Dafür Patienteneinschluß eines möglichst durchschnittlichen Patientenkollektivs ohne weitgehende Studienausschlußkriterien oder Vorselektion nach einzelnen Erkrankungen, Patienteneinschluß unabhängig von weiteren Vorerkrankungen.

Untersuchung von Copeptin soll dabei den realen Abläufen in einer Notaufnahme entsprechen - die Reihenfolge des üblichen ärztlichen Vorgehens soll nachempfunden werden, wobei der Arzt in diesem Ablauf immer mehr Informationen gewinnt:

- 1) Vorstellung eines Patienten, über welchen nichts bekannt ist
- 2) Nutzen von Copeptin bei Vorliegen einer ersten groben Anamnese
- 3) Nutzen von Copeptin bei bereits bekannter Hauptdiagnose
- 4) Nutzen von Copeptin nach stationärer Aufnahme oder intensivstationärer Aufnahme

Untersucht werden sowohl der diagnostische als auch der prognostische Nutzen von Copeptin bzgl. wichtiger Endpunkte in all diesen Stadien des ärztlichen Handelns, wobei teilweise das Stadium der Notaufnahme um das Stadium der Normalstation ergänzt wird.

Somit ist zu untersuchen, ob Copeptin innerhalb der realen Abläufe einer Notaufnahme bei einem unselektierten Patientengut einen diagnostischen und prognostischen Nutzen bietet, oder ob dies nur unter genau definierten Bedingungen der Fall ist.

## 2. Copeptin als Biomarker

### 2.1. Synthese

Copeptin ist ein aus 39 Aminosäuren bestehendes Glykopeptid. Die Synthese erfolgt in den magnozellulären Neuronen der nuclei supraopticus und paraventricularis des Hypothalamus als C-terminaler Teil des ADH-Prä-Prohormons, welches proteolytisch in äquimolaren Mengen in drei Peptide gespalten wird (ADH, Neurophysin II und Copeptin). Das Gen des gemeinsamen Vorläufermoleküls besteht aus 3 Exons und 2 Introns auf dem kurzen Arm von Chromosom 20 (20p13) [4, 5]. Zudem wird ein Teil des ADH im nucleus supraopticus, pars dorsomedialis, synthetisiert. Weiterhin wurde die Expression von ADH im nucleus striae terminalis, der Amygdala, im nucleus dorsomedialis hypothalami, der stria diagonalis Brocae sowie dem bulbus olfactorius nachgewiesen [6-8].

Zwei verschiedene neuroendokrine Mechanismen führen zu Produktion und Freisetzung des pro-AVP-Precursors. Im endoplasmatischen Retikulum erfolgt das Entfernen des Signalpeptids und das Hinzufügen einer Kohlenhydratkette. Während des axonalen Transports erfolgen weitere posttranslationale Veränderungen, zudem eine enzymatische Abspaltung von Copeptin und Neurophysin 2 und schließlich die Speicherung in neurosekretorischen Granula im Hypophysenhinterlappen [9, 10].

Die äquimolare Freisetzung von Copeptin und Vasopressin wurde auch experimentell bestätigt mittels des Vasopressin-Assays von Gary Robertson, Chicago [11] und dem originalen Sandwich immunoluminometrischen Assay (LIA) [12] sowie dem automatisierten Nachfolger (KRYPTOR) mit einer sehr guten Korrelation zwischen Vasopressin und Copeptin ( $r = 0,8$ ). Die Korrelation zwischen der Osmolalität im Serum und Copeptin ( $r = 0,77$ ) war etwas besser als mit Vasopressin [12]. Copeptin spiegelte bei Intensivpatienten die Vasopressinspiegel wider. Allerdings zeigten sich bei septischen Patienten je nach Krankheitsschwere zwar Unterschiede der Copeptinwerte, jedoch nicht der Vasopressinwerte wie weiter unten dargelegt [12-14], was durch die unterschiedliche Halbwertszeit und den unterschiedlich raschen Abbau begründet sein könnte, wenn kein Fließgleichgewicht vorliegt.

### 2.2. Stimuli

Hypotensive, hypoxische, hyperosmolare oder azidotische Stimuli, insbesondere in Kombination mit einem Infekt, sowie ein erhöhter Sympathikotonus steigern die Vasopressinfreisetzung [15-21]. Die zentrale Messung des osmotischen Drucks erfolgt hierbei unter Beteiligung von TRPV1/4 [22].

Weitere starke nichtosmotische Stimulationsreize sind ebenfalls beschrieben [17], hierunter cardiac underfilling über Barorezeptoren in Carotissinus und Aortenbogen [23], Angiotensin [24], aber auch pulmonalarterielle Hypertonie und Rechtsherzversagen [25]. Ebenso sind an der Steuerung der Exkretion Katecholamine, Serotonin, Acetylcholin, Histamin, Neuropeptid Y, Substanz P und Glutamat beteiligt [26].

Obzwar kleine Änderungen von Blutvolumen und Blutdruck nur einen geringen Effekt auf Vasopressin haben, zeigt sich ein stärkeres Ansprechen auf Änderungen der Osmolalität [27].

An anderer Stelle hingegen zeigte sich bereits bei geringer Flüssigkeitsaufnahme ein signifikanter Abfall [28].

Spezialisierte osmoregulatorische Zellen des Hypothalamus vermitteln die Vasopressinsekretion bereits bei geringsten Veränderungen des osmotischen Drucks [29].

Die endotoxingetriggerte Vasopressinfreisetzung erfolge unabhängig von dem Barorezeptorsignalweg oder osmotischen Stimuli [30]. Auch IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$  steigerten die AVP-Ausschüttung [31-33].

Unterschieden werden muß eine systemische Exkretion und Wirkung von ADH (Metabolismus, Wasser- und Elektrolythaushalt) von einer Sekretion in den hypophysären Pfortaderkreislauf mit nachgeschalteter Regulation von bspw. ACTH.

Ein weiterer neurosekretorischer Signalweg transportiert hohe AVP-Konzentrationen von den parvozellulären Neuronen zum Portalsystem der Hypophyse, wo Vasopressin synergistisch mit CRH in der Stimulation der Freisetzung von ACTH im Hypophysenvorderlappen wirkt, auch im Sinn eines Backupsystems [34, 35].

### **2.3. Rezeptoren**

ADH wirkt über folgende Rezeptoren:

**V1-Rezeptoren** erhöhen mittels Signalkaskaden über G-Protein und IP3 sowie L-Typ Ca-Kanäle das intrazelluläre Calcium in Muskelzellen und führen zudem durch Hydrolyse von Phosphatidylinositol zur Calciumfreisetzung [36]. Auch wird der intrazelluläre Kaliumspiegel über verschiedene Kaliumkanäle beeinflusst. An der Niere erfolgt über V1aR mit konsekutivem Calciumeinstrom eine Verengung der afferenten und efferenten Arteriolen, zudem erfolgt eine Aktivierung der Na<sup>+</sup>H<sup>+</sup>-Austauschs [37].

**V1a-Rezeptor (V1aR)** zeigt eine beinahe ubiquitäre Expression, insbesondere in der glatten Gefäßmuskulatur, Hepatozyten, Thrombozyten, Herz, Lunge, Niere, Hypophyse, Nebenniere. Vasopressin induziert die Plättchenaggregation und führt an glatten Muskelzellen zu Vasokonstriktion über den V1aR [38], es stimuliert Glykoneogenese und Glykogenolyse über den hepatischen V1aR [38-41]. Der V1aR vermittelt die ADH-Plättchenbindung, welche bei ungenügender Probenaufbereitung zu Meßungenauigkeiten führen kann [42-44].

Eine Verstärkung des Baroreflexes über V1aR in der area postrema und am nucleus tractus solitarius wird vermutet [45]. Auch wurde über V1aR eine Stimulation der Aldosteronausschüttung an der Nebenniere gezeigt [46].

**V1b-Rezeptor (V1bR)** wird im endokrinen Pankreas, im Hypophysenvorderlappen und ebenfalls im ZNS exprimiert. Vasopressin steuert die Freisetzung von Glucagon oder Insulin über den V1bR in den pankreatischen Inselzellen abhängig von dem extrazellulären Glukoselevel [47] und stimuliert die Freisetzung von ACTH und Cortisol über den V1bR in der Hypophyse [34, 48].

**V2-Rezeptoren (V2R)** vermitteln insbesondere die Antidiurese und finden sich hauptsächlich in der Niere und in Endothel. Sie führen ebenfalls G-Protein-gekoppelt mittels Adenylatzyklase über cAMP und Proteinkinase A (PKA) zu Phospholylierung und Aufnahme von Aquaporin-2-Kanälen in die luminalen Oberfläche [49].

An den Sammelrohren wird über V2R die Wirkung der 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (11 $\beta$ HSD2) erhöht, was durch eine Inaktivierung von Cortisol zu einer selektiveren Wirkung von Aldosteron führen soll [50]. Die Reninsynthese in den Sammelrohren wird über V2R erhöht [49]. Weiterhin spielen V2R bei der Embryonalentwicklung eine Rolle.

Eine synergistische Wirkung bzw. ein kompensatorischer Effekt von ADH im Fall einer corticotropen Insuffizienz am Sammelrohr wird angenommen [51, 52]. In Zellkultur konnten duale Rezeptoren für Angiotensin 2 und ADH nachgewiesen werden, welche auf beide Hormone ansprechen [53].

**V3-Rezeptoren (V3R)** im Hypophysenvorderlappen triggern die Sezernierung von ACTH [54].

#### **2.4. Verbindung mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)**

Eng verbunden mit dem Vasopressinergen System ist auf verschiedenen Ebenen das RAAS.

Im magnozellularen System wurden Mineralcorticoidrezeptoren nachgewiesen [55]. Außerdem wurde gezeigt, daß der nucleus paraventricularis eine wichtige vasopressinerge und angiotensinerge Projektion zum ganglion stellatum darstellt, welche eine sympathische Afferenz zum Herzen von großer Bedeutung ist [56].

Angiotensin 2 interagiert mit verschiedenen Angiotensin-Rezeptoren (ATR). Insbesondere erwähnt sei hier der AT1R, welcher zu einer vermehrten Ausschüttung von ADH führt.

Ein Großteil der zentral gesteuerten blutdrucksteigernden Effekte von Angiotensin 2 scheint durch das sympathoadrenale Nervensystem sowie die über die gesteigerte ADH-Ausschüttung vermittelt zu sein [57-60]. Involviert sind hierbei u.a. die Aktivierung von AT1R, die Signalwege Rho/Rho-Kinase, NADPH-Oxidase, P38, MAPK und ERK1/2. Ebenso vermindert Angiotensin 2 die Erregung der hemmenden GABAergen Neurone zum nucleus paraventricularis am Hypothalamus, welcher physiologisch u.a. durch Streß stimuliert wird und in geringen Mengen ADH (und CRH) produziert.

Ein Großteil des ADH entsteht zudem im Nucleus supraopticus, im magnozellularen System, wobei auch hier ProRenin-Rezeptoren, AT1R sowie AT2R in unmittelbarer Nachbarschaft gefunden wurden [61]. Allerdings ist nach Liwei Ren et al. Angiotensin 3 als primäre zerebrale Verbindung zwischen dem RAAS und dem vasopressinergen System denkbar [62].

Angiotensin 2 am AT1R sowie ADH an V1aR und V2 Rezeptoren sind beteiligt an der Regulation des renalen Blutflusses sowie an der Natrium- und Wasserrückresorption sowie an der Erhöhung der Aldosterausschüttung in der Nebenniere sowie an der Wirkungsverstärkung von Aldosteron an der Niere [37, 63].

ADH interagiert hier mit V1a-Rezeptoren, welche in der Niere die Reninfreisetzung steuern. Einerseits erfolgt eine Stimulation der Reninfreisetzung über V2R am juxtaglomerulären Apparat, andererseits kann über den V1aR an der Makula densa die Reninfreisetzung inhibiert werden [63].

ADH wirkt über die Expression der NO-Synthase und Aktivierung von NFκB fibroblastenaktivierend, analog zu Angiotensin 2. Die kann durch Angiotensin (1-7) über Mas reduziert werden. Auch hier zeigt sich die kooperative Wirkung zum RAAS [64, 65].

ADH und Angiotensin 2 arbeiten somit synergistisch über AT1R und V1aR bzgl. Vasokonstriktion, Inotropie am Herzen, Stimulation des Sympathoadrenergen Systems sowie Blutdruckregulation. Teilweise besteht jedoch eine antagonistische Wirkung bzgl. des Baroreflexes.

## **2.5. Messung/Geschichte/Plättchenbindung**

Ein suffizienter Radioimmunoassay für Vasopressin existiert seit den 1970er-Jahren [42, 43].

Vasopressin liegt über den V1-Rezeptor in relevanter Quantität plättchengebunden vor, was zu einem Unterschätzen des aktuellen Spiegels [42, 43] und bei falscher Verarbeitung der Blutprobe wie schlechtem Abzentrifugieren der Plättchen oder zu langem Stehenlassen zu falsch hohen Vasopressinspiegeln führen könnte [43, 44].

## **2.6. Elimination und Halbwertszeit von Copeptin und Vasopressin**

Die Halbwertszeit von Vasopressin liegt bei knapp 30 Minuten [66], in vivo werden 24 Minuten berichtet [67] und es ist selbst bei -20 Grad C. nicht ausreichend stabil [68]. Die Halbwertszeit von Copeptin sei jedoch unklar [67]. Copeptin wird rasch aus der Zirkulation entfernt, was typisch für bioaktive Peptide ist [12, 69].

Diese Elimination erfolgt im abzentrifugierten Serum nicht mehr, was ein Mitwirken von zirkulierenden Proteasen unwahrscheinlich mache, allerdings sei eine Verarbeitung durch gewebegebundene Proteasen denkbar ebenso wie die Elimination über Leber oder Niere, wobei Copeptin im Nierengewebe gemessen werden kann [12, 69].

Copeptin ist in Plasma und Serum mindestens 7 Tage bei Raumtemperatur stabil sowie unter mehrfachem Auftauen und Wiedereinfrieren [12, 69].

## **2.7. Normbereich/Verteilung**

Der Normbereich für Copeptin liege bei 1,70 – 11,25 pmol/L [70]. Bei ausgeglichener Osmolarität wurde bei gesunden Menschen ein Median von 4,2 pmol/L gefunden mit einer großen Bandbreite von 1-13,8 pmol/L [12], dies sei 2009 bei 5000 gesunden Menschen bestätigt worden [71]. Männer zeigten hier gering höhere Werte als Frauen, median um 1 pmol/L [12, 71]. Copeptin habe keine Korrelation mit Alter [12] oder Tageszeit gezeigt [72], ebenso keine Beziehung zu Mahlzeiten [28] oder weiblicher Periode [73]. Wie später dargelegt zeigten sich Geschlechtsunterschiede teilweise bei Diabetikern und kritisch Kranken [16, 74].

Der Hersteller des Kryptor Assays gibt einen Copeptinmedian von 3,9 pmol/L für die gesunde Normalbevölkerung und beide Geschlechter an [75], zudem wird ein osmolalitätsbezogener Normbereich folgend angegeben [75]:

Osmolalität (mosmol/kg)	Copeptin ( pmol/L)
270-280	0,81-11,6
281-285	1,0-13,7
286-290	1,5-15,3
291-295	2,3-24,5
296-300	2,4-28,2

Bei akuter Herzinsuffizienz wurden Copeptinwerte zwischen 20 und 45 pmol/L beobachtet, in lebensbedrohlichen Situationen wie schwerer Sepsis, septischem und hämorrhagischem Schock sowie ischämischem Schlaganfall bis  $> 100$  pmol/L [70].

Der Copeptinspiegel kann durch manche Medikamente beeinflusst werden [76, 77].

## 2.8. Funktion von Copeptin

Die Funktion von Copeptin selbst ist nicht geklärt. Nachdem es anfangs als Prolaktinreleasingfaktor mit unklarem Ergebnis untersucht wurde [78, 79], wurde auch eine chaperonartige Funktion innerhalb von proAVP diskutiert [80]. Zudem soll Copeptin mit Calnexin und Calreticulin interagieren, welche bei der Proteinfaltung eine Rolle spielen [81, 82]. Bzgl. Pathogenese des zentralen Diabetes insipidus wurde hier die Möglichkeit einer ineffizienten Monomerfaltung in Abwesenheit von Copeptin in Betracht gezogen.

Auch sei die enge Regulation von Copeptin in der Zirkulation auf eine periphere Funktion hinweisend [81, 82]. Copeptin und Vasopressin sind zudem beteiligt an der Streßantwort, der inflammatorischen Reaktion, dem Glukosemetabolismus und der Volumen- und Osmolalitätsregulation [83-85]. Copeptin initiiert sowohl Vasokonstriktion, inhibiert Diurese und spielt eine Rolle bei der Blutvolumenregulation [67, 86].

Zudem nimmt das vasopressinerge System im ZNS an der Regulation immunologischer Prozesse teil [87].

### **3. Literaturübersicht zum diagnostischen und prognostischen Nutzen von Copeptin**

Im Folgenden wird der aktuelle Forschungsstand im Hinblick auf den Nutzen von Copeptin bei verschiedenen Krankheiten dargestellt. Zunächst wird geklärt, ob es bei dem jeweiligen Krankheitsbild zu einem Copeptinanstieg kommt und ggf. warum. Hiernach wird zuerst der diagnostische Nutzen und danach der prognostische Nutzen, ggf. in Vergleich zu oder in Kombination mit bereits etablierten Parametern diskutiert. Besonders interessante Studien werden ausführlicher dargestellt.

Einführend wird der Copeptinanstieg bei Streß verschiedener Ursache dargestellt, danach Studien, welche nicht spezifische Krankheitsentitäten untersuchen, sondern den Nutzen von Copeptin in einem möglichst allgemeinen und nur wenig selektierten Patientenkollektiv behandeln. Hierzu ergab die Recherche jedoch nur eine sehr beschränkte Datenlage. Danach wird der Nutzen von Copeptin bei einzelnen Erkrankungen untersucht.

#### **3.1. Streß**

Bei allgemeinem Streß und Streß durch körperliche Belastung kommt es zu einem Copeptinanstieg, dessen Mechanismus scheint multifaktoriell zu sein.

Vasopressin ist für die Regulation der Streßantwort der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse von großer Bedeutung [88]. Vasopressin soll zudem mit dem oxidativem Streß korrelieren [89].

Copeptin wurde als Marker der individuellen Streßantwort [90] sowie des akuten hämodynamischen Stresses [12] dargestellt, wie auch in den Kapiteln Herzinsuffizienz, Sepsis und Kritisch Kranke aufgeführt.

Unter Vasoplegie nach Kardiochirurgie zeigte sich ein Copeptinanstieg von präoperativ 4,8 pmol/L (IQR 3,0-9,2) auf 208 pmol/L (IQR 121-300) 8 Stunden postoperativ [91]. Ebenso zeigten sich Copeptinerhöhungen bei hämodynamisch instabilen Organspendern [92].

Bei Neugeborenen korrelierte Copeptin im Nabelschnurblut mit Azidose, Laktat und am stärksten mit Asphyxie, keine Assoziation zeigte sich zu Hypotonie [93].

Sozialer Streß in der Kindheit [94, 95], Prüfungsstreß bei 25 Medizinstudenten im Rahmen des Examens [94], soziale Streßbelastungen bei 20 gesunden Menschen [96] und medikamentöse

Streßinduktion bei 30 Probanden mittels Cholecystokinintetrapeptid [97] waren ebenfalls assoziiert mit erhöhten Copeptinspiegeln.

Da Copeptin ein Marker von Streß und gestörtem Wasserhaushalt ist, könne dies jedoch die Empfänglichkeit für beispielsweise Infektionen per se erhöhen [20].

### **3.1.1. Copeptin und Cortisol**

Die Streßantwort von Copeptin soll bereits bei geringem Streß empfindlicher sein als die von Cortisol [90], wobei Copeptin und Cortisol korrelieren, Copeptin aber stabiler ist [54].

ADH wirkt synergistisch mit der ACTH-induzierten Cortisolfreisetzung im Rahmen der Streßantwort [54, 98, 99].

### **3.1.2. Copeptin und Vasopressin unter körperlichem Streß**

Serumosmolalität und ADH sind eng verbunden bei der Reaktion auf intensive körperliche Belastung in heißer Umgebung, teils unabhängig von Hydratation, Übungsintensität und Körpertemperatur [100], in anderen Studien korrelierte der ADH-Anstieg hingegen mit der Übungsintensität [101-107].

Die Dynamik der übungsbedingten Copeptinfreisetzung wurde unter verschiedenen Umständen dargestellt beispielsweise bei Hitze oder Marathonlauf, zudem bei älteren Menschen mit Vorerkrankungen, wobei Osmolalität und Volumendepletion den Autoren nach nicht den gesamten Copeptinanstieg erklären konnten [108-114].

Zudem normalisierten sich die ADH-Werte nach Beenden der Anstrengungen bereits vor dem Trinken [102, 103].

Unter kurzer und intensiver körperlicher Belastung zeigte sich bei älteren vorerkrankten Patienten ein Copeptinanstieg um das 2-3-fache auf Werte um 10 pmol/L [109, 113]. Unter intensiver körperlicher Belastung bei gesunden Freiwilligen zeigte sich ein 2,8-facher Anstieg auf Werte um 13 pmol/L, bei Patienten mit Depression um das 2-fache auf Werte um 10 pmol/L [112]. Bei mittlerer Anstrengung in warmer Umgebung zeigte sich ein 2,6-facher Copeptinanstieg bis auf Werte um 14 pmol/L [114], bei Marathonläufern zeigten sich 6,4-fache Anstiege bis auf etwa 40 pmol/L [110].

In einer 3,5-stündigen Kampfsimulation mit 15 Soldaten in Ostafrika zeigte sich in der Gruppe mit stärkerem Anstieg der Körperkerntemperatur  $> 38$  °C ein signifikant stärkerer Anstieg von Copeptin (10,4 vs. 2,4 pmol/L) und Kreatinin (10 vs. 2  $\mu$ mol/L), jedoch keine Unterschiede bei

Cortisol, Metanephrinen oder Osmolalität [115]. Bei allen Teilnehmern zeigte sich ein signifikanter Copeptinanstieg ( $10,0 \pm 6,3$  vor vs.  $16,7 \pm 9,6$  pmol/L nach der Übung,  $p < 0,001$ ), ein Anstieg der Osmolalität wurde nicht beobachtet [115].

### **3.1.3. Mögliche Mechanismen des Copeptinanstiegs bei Belastung**

Belastungsassoziierte Faktoren wie eine sympathische Stimulation, der Anstieg der Körpertemperatur, Schmerz oder Übelkeit sowie IL-6 könnten den Anstieg von ADH und Copeptin triggern [70, 115-118].

Auch Interleukin-1 (IL-1) könnte eine Rolle bei der ADH/Copeptin-Freisetzung spielen, zumal den Autoren nach ein Anstieg von IL-1 $\beta$  unter Anstrengung gezeigt wurde [115, 119-121].

In Tierstudien hätte sich unter IL-1 $\beta$ -Gabe eine verstärkte ADH-Produktion gezeigt, ebenso bei Zellen des Hypothalamus in vitro [115, 122-124]. Eine weitere Studie belegt die Ausschüttung von Copeptin und ADH durch IL-1 $\beta$  und TNF $\alpha$  [83, 115].

Eine Studie untersucht bei 17 gesunden Männern den nicht IL-1-vermittelten Copeptinanstieg bei körperlicher Belastung (1 Stunde bei 75% der maximalen O<sub>2</sub>-Aufnahme) [118]. Bei beiden Gruppen (unter dem IL-1 Rezeptorantagonist Anakinra und Placebo) wurde ein 2,5-facher Copeptinanstieg unter Belastung ( $p < 0,001$ ) gemessen (4,5 auf 10,6 und 4,3 auf 11,3 pmol/l), ohne Veränderlichkeit des Natriumspiegels [118] und mit Abfall eine Stunde nach Belastungsende auf 7,7 und 7,9 pmol/l [118]. Der belastungsabhängige Anstieg war unabhängig von Wasseraufnahme, Osmolalität, Natriumspiegel und IL-1 [118] und konnte sogar zu einer Hyponatriämie führen [118].

Unter Dexamethasongabe blieb der belastungsabhängige ADH-Anstieg bei 10 Patienten jedoch aus, was für die Inflammationshypothese sprechen könnte [118, 125].

## **3.2. Datenlage zum prognostischen Nutzen von Copeptin bei unspezifischen Beschwerden**

Copeptin zeigte eine gute Korrelation bzgl. der Kurzzeit- und Langzeitmortalität bei unselektierten Krankenhauspatienten [126] und war ein unspezifischer Prädiktor der Mortalität in der Notaufnahme [127, 128].

Bei Notaufnahmepatienten mit Dyspnoe unterschiedlicher Ursache war Copeptin ebenfalls ein guter prognostischer Marker und BNP sowie NT-proBNP deutlich überlegen [85, 129]. Wie weiter unten dargestellt, waren jedoch weder Copeptin noch NT-proBNP in einer anderen Studie unabhängige Prädiktoren der Sterblichkeit bei Dyspnoe anderweitiger Ursache als Herzinsuffizienz oder akut exazerbierter COPD [130].

In einer Studie hatte sich ein Copeptinabfall innerhalb der 1. Stunde nach Präsentation in der Notaufnahme gezeigt, unabhängig von der späteren Diagnose. Copeptinerhöhungen waren hier assoziiert mit höherer Todesrate und erhöhter 2-Jahres-Mortalität, wobei dies jedoch größtenteils durch Komorbiditäten erklärt war [131].

### **3.3. Akuter Myokardinfarkt (AMI)**

Einen der häufigsten Beschwerdekompexe in der Notaufnahme stellt der Brustschmerz dar. 11,5% der Patienten stellen sich mit pectanginösen Beschwerden vor. Die Sterblichkeit in dieser Gruppe lag bei 0,9% [132]. In dieser Primärpopulation betrug die Prävalenz des akuten Myokardinfarktes 10% [133], was auch mit internationalen Zahlen vergleichbar sei [132, 134].

Die Standarddiagnostik zum Nachweis eines Myokardinfarktes ist die serielle Messung von Troponin T und ggf. Creatinkinase, wobei bisher kein klarer Konsens bzgl. tolerabler Dynamik zwischen erster und zweiter Troponinmessung besteht [135, 136]. Zudem zeigten sich auch bei Vorliegen eines Myokardinfarktes teilweise nur geringe Veränderungen zwischen den Messungen [137]. Troponin T wird frühestens 2-4h nach Beginn des Myokarduntergangs meßbar, hs-TnT etwas früher [138-142].

Zudem erhöhte die Einführung des hoch sensitiven Troponin T (hs-TnT) die Anzahl unklarer Troponinerhöhungen zusätzlich, was die Testinterpretation erschwert [132] und die Zahl der Koronarangiographien deutlich gesteigert hat, wobei anderweitige Ursachen für Troponinerhöhungen häufig sind [132, 143-147].

#### **3.3.1. Copeptinerhöhung bei Myokardinfarkt**

Copeptin ist ein relevanter kardiovaskulärer Biomarker [148] und zeigt bereits kurz nach Beginn eines Myokardinfarkts einen Anstieg [149], deutlich früher als Troponin [150]. Die Triggerung bei AMI wird auch durch die hypotonievermittelte Stimulation des Barorezeptors und direkte Schädigung des Barorezeptors bei AMI vermutet, wobei die höchsten Copeptinwerte bei STEMI gefunden werden [90]. Der deutlich frühere Anstieg von Copeptin kann mit der guten Organspezifität und dem etwas späteren Anstieg von Troponin komplementär in Kombination genutzt werden [135, 141, 151, 152].

Zunächst wurde die Freisetzungskinetik bei akutem Coronarsyndrom (ACS) und AMI beschrieben [151]. Ein früher Copeptinpeak kurz nach Symptombeginn bei AMI mit Abfall auf normale Werte nach etwa einem Tag wurde gezeigt [153]. Anderweitig war Copeptin bei Patienten mit Myokardinfarkt bei Aufnahme am höchsten mit Plateau um Tag 3 - 5. Der Peak von BNP war

erst deutlich später an Tag 2 [154]. Im Schafmodell konnte ein ADH-Peak 40 Minuten nach Auslösung eines AMI durch Embolisation gezeigt werden mit Erhöhung über mindestens 12 Stunden [155].

Bei 20 Patienten unter kardiochirurgischen Eingriffen mit cardiopulmonalem Bypass zeigte sich ein Ausgangswert für Copeptin von 7 pmol/L (IQR 3,1 - 11 pmol/L) mit einem frühen Anstieg bei allen Patienten mit Peak von 235 pmol/L (IQR 96 - 342,  $p < 0,001$ ) während Weaning oder bei Ankunft auf Intensivstation, unabhängig von der genauen Art des Eingriffs, mit Normalisierung am 3.-4. postoperativen Tag nach komplikationsfreiem Eingriff auf im Vergleich zum Ausgangswert noch leicht höhere Werte von 10 bis 14 pmol/L [156].

Ein früher und signifikanter Copeptinanstieg bei cardiopulmonalem Bypass zeigte sich auch in weiteren Studien [91, 157], ebenso bei 13 Patienten ein Vasopressinanstieg, welcher mit dem Abfall des mittleren arteriellen Drucks korrelierte [158]. AVP und Copeptin fielen in den ersten Tagen nach komplikationsfreiem koronararteriellem Bypass ab. Patienten mit postoperativ vasodilatatorischem Schock zeigten erhöhte Copeptinkonzentrationen für die ersten 7 Tage mit jedoch flacherem Peak [159].

Bei 21 Patienten, bei welchen mittels transkoronarer Ablation einer Septumhypertrophie (TASH) ein Myokardinfarkt induziert wurde, zeigte sich ein signifikanter Copeptinanstieg 30 Minuten nach Ischämieinduktion auf median 16,0 pmol/L (IQR 13,4 – 20,2 pmol/L) im Vergleich zum Ausgangswert von 6,6 pmol/L (IQR 5,3 – 8,3 pmol/L;  $p = 0,002$ ) mit Maximum nach 90 Minuten (31,9 pmol/L; IQR,16,4 – 117,1 pmol/L) sowie Rückkehr zum Ausgangswert binnen 24 Stunden. Der Peak der CK hingegen zeigte sich erst nach 1 Tag [160]. Der Einfluß von präinterventionellem Streß wurde durch Analgesie und Anxiolyse minimiert. Bei Abwesenheit von KHK sei eine „Copeptinpräkonditionierung“ ausgeschlossen, bei Okklusion einer kleinen Septumarterie sei kein relevanter Einfluß auf die Hämodynamik zu erwarten, weshalb die Copeptinausschüttung somit alleine nekroseinduziert sei, unabhängig von der regulären hämodynamischen neurohypophysären Freisetzung [160]. Allerdings unterscheidet sich die absolute und plötzliche Alkoholinjektion von der „stotternden“ thrombotischen Okklusion einer Koronararterie [160].

Bei 192 Patienten mit Radiofrequenzablation bei Vorhofflimmern wurden Copeptin und MR-proADM peripher, im Coronarsinus und im linken Vorhof vor Ablation und peripher sofort und am Tag nach RFA gemessen. Copeptin zeigte unmittelbar nach RFA einen 6-fachen Anstieg ( $p < 0,001$ ), ohne Nachweis einer kardialen Freisetzung von Copeptin und MR-proADM. 51/192

Patienten befanden sich zur Eingriffszeit im VHF, die übrigen im Sinusrhythmus. Copeptin normalisierte sich am Tag nach Ablation, weder aktueller Rhythmus noch Ejektionsfraktion (EF) hätten den Anstieg signifikant beeinflusst [161]. Die Autoren führen den Copeptinanstieg auf die Myokardverletzung, Volumenüberladung und Streßantwort zurück [161], wobei dies auch für größere Volumengaben unter Radiofrequenzablation mittels open-tip irrigation gezeigt worden war [162].

### **3.3.2. Diagnostischer Wert von Copeptin**

Copeptin erlaubte in Kombination mit Troponin T den schnellen und zuverlässigen Ausschluß eines akuten Myokardinfarktes (AMI), dies wurde sowohl für konventionelles als auch für high sensitive Troponin (hsTnT) gezeigt [149, 150, 153, 163-173] und ermögliche eine für bestimmte Patientengruppen eine frühe und sichere Entlassung [132, 174].

Copeptin kombiniert mit Troponin verbesserte in Vergleich zu Troponin alleine Sensitivität und negativen prädiktiven Wert beim NSTEMI [175], wobei in manchen Studien der Zusatznutzen von Copeptin beim Myokardinfarkt beschränkt auf die frühzeitige Diagnostik war und nur von geringem prognostischen Nutzen [166, 175, 176], auch sei der Nutzen bzgl. rule in und bei Copeptinerhöhung in Kombination mit negativem Troponin unklar [141].

Bzgl. der Kombination von hsTnT und Copeptin konnte insbesondere bei früher Vorstellung nach Symptombeginn jedoch auch ein additiver diagnostischer Nutzen von Copeptin gezeigt werden mit einer Sensitivität von 97,7% und einem negativem prädiktiven Wert (NPV) von 99,03% [166], in einer anderen Studie lag der NPV bei 99%. In einer weiteren Studie lag die AUC der initialen Werte für Troponin alleine bei 0,86, in Kombination mit Copeptin bei 0,97. Der NPV lag auch hier bei 99% [150], jedoch an anderer Stelle auch niedriger [177, 178] und ein zusätzlicher Nutzen gegenüber hsTnT alleine konnte nicht überall gezeigt werden [173, 179], wobei bei diesen Studien teilweise eine Laborabnahme relativ spät nach Symptombeginn erfolgte, was den diagnostischen Vorteil von hsTnT gegenüber der Kombination mit Copeptin verbessert haben könnte [177].

Eine Metaanalyse mit 9244 Patienten aus 14 Studien zeigte ein höheres Copeptin bei Patienten mit AMI als bei Ausschluß AMI (23 vs. 8 pmol/L,  $p < 0,001$ ). In Vergleich mit Troponin alleine hätte die Kombination Sensitivität und Negativen Prädiktiven Wert deutlich verbessert (Sensitivität 0,905 vs. 0,686, NPV 0,970 vs. 0,930) bei jedoch verschlechterter Spezifität (0,655 vs. 0,947) und Positivem Prädiktiven Wert (0,359 vs. 0,744) [170].

### 3.3.3. Prognostischer Wert von Copeptin

Copeptin zeigt neben dem diagnostischen auch prognostischen Wert bei akutem Myokardinfarkt (AMI) [180-183] und akutem Coronarsyndrom (ACS) [184], bei stabiler Angina pectoris war es ein Prädiktor der Mortalität [185].

Mit einem Copeptingrenzwert nach Keller et al.[149] bei 10 pmol/L war ein fast rule out bzgl. Myokardinfarkt bei Patienten mit V.a. ACS mit niedrigem bis mittlerem Risiko mittels Einmal-messung von Troponin und Copeptin der seriellen Troponinmessung nach Leitlinie bei 902 Patienten nicht unterlegen, bei gleicher Rate an MACE (Tod, überlebter plötzlicher Herztod, akuter Myokardinfarkt, erneute Aufnahme wegen ACS, ungeplante Koronarintervention, Coronarby-pass oder lebensbedrohliche Arrhythmien) binnen 30 Tagen [186]. MACE traten auf zu 5,34% in der Leitliniengruppe und zu 3,01% in der Copeptingruppe, copeptinnegative Patienten hatten eine Ereignisrate von 0,6% (2/362) ohne Auftreten lebensbedrohlicher Ereignisse. MACE traten auf zu 5,34% (95%-KI 3,38 – 7,97%) in der Leitliniengruppe und zu 3,01% (95%-KI 1,51– 5,33%) in der Copeptingruppe bzw. copeptinnegative Patienten hatten eine Ereignisrate von 0,6% (2/362) [186]. Eingeschlossen wurden Patienten mit low und low-intermediate Risiko, Ausschlußkriterien waren STEMI, high risk nach Leitlinie und Patienten mit anderweitigem Aufnahmegrund im Verlauf der Diagnostik. Der behandelnde Arzt konnte die laborchemische Entscheidung zur Entlassung überstimmen.

Troponin wurde als konventionelles TnT gemessen mit cut off 30 ng/L, in 4 Zentren als hsTnT mit cut off 14 ng/L, in einem Zentrum als Troponin I mit cut off 56 ng/L und im Verlauf mit cut off 45 ng/L bei Wechsel des Analysegerätes [186].

Bei 882 niedrig bis intermediate-Risiko-Patienten mit V.a. ACS trat während des follow up über 90 Tage der kombinierte primäre Endpunkt aus Myokardinfarkt und Tod bei hsTnT < Nachweisgrenze (5 ng/L) nicht auf, bei hsTnT zwischen der Nachweisgrenze und der 99.Perzentile und Copeptin < 10 pmol/L in 1,5% auf, bei Copeptin > 10 pmol/L in 6,3% auf und bei hsTnT > 14 ng/L und Copeptin < 10 pmol/L in 9,7% sowie bei Copeptin > 10 pmol/L in 15,4% auf [187].

Patienten mit STEMI, instabiler AP und Hochrisikopatienten wurden ausgeschlossen.

Die AUROC für Tod oder Myokardinfarkt war 0,829 für hsTnT und 0,741 (95%-KI, 0,628 - 0,853) für Copeptin, in Kombination 0,849, was keiner signifikanten Verbesserung entsprach [187]. Bei Patienten mit hsTnT zwischen 5 und 14 ng/L war Copeptin ein signifikanter Prädiktor für Tod und Myokardinfarkt (HR 4,39; 95%-KI, 1,42 - 13,61; p = 0,01), jedoch nicht bei hsTnT

> 14ng/L (HR 1,61; 95%-KI, 0,36 - 7,17; p = 0,536) [187]. Copeptin ist den Autoren nach somit insbesondere bei konventionellem Troponin sowie bei Patienten mit niedrigem bis intermediärem Risiko und hsTnT zwischen der Nachweisgrenze und der 99. Perzentile von Nutzen [187]. In anderen Studien hätte Copeptin insbesondere bei konventionellem Troponin einen diagnostischen Zusatznutzen erbracht, wobei eine geringere, aber dennoch signifikante Verbesserung des negativen prädiktiven Wertes sowie der Sensitivität auch in Kombination mit hsTnT gezeigt wurde, allerdings zeigte sich keine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit bzgl. Myokardinfarkt in der AUROC im Vergleich zu hsTnT alleine [169, 170, 187].

Bei 1967 Patienten mit Brustschmerz an 16 Kliniken und follow up über 180 Tage erfolgte ein fast rule out bzgl. Myokardinfarkt bei Copeptin < 14 pmol/L, orientiert an genannter Vorliteratur [149, 150], kombiniert mit einmaliger Messung von cTNI < 99. Perzentile (40 ng/l). Ein Ausschluß Myokardinfarkt gelang so bei 58% der Patienten mit einem negativen prädiktiven Wert von 99,2% (95%-KI 98,5 - 99,6) bei Erhöhung der Rate an unentdeckten Myokardinfarkten um 0,2% (von 32 auf 35 von 1967 Patienten). Bei 23/32 (72%) Patienten mit Myokardinfarkt mit initial negativem Troponin war Copeptin initial erhöht, bei NSTEMI war dies bei 10/19 Patienten der Fall [163].

Der positive prädiktive Wert (PPV) bei Patienten mit einem erhöhten Marker lag bei 13,6% (95%-KI 11,4 - 16,2). Die Sensitivität bei positivem cTnI und Copeptin kombiniert lag bei 92,2% (95%-KI 85,9 - 95,9), die Spezifität bei 62,6% (95%-KI 60,4 - 64,8) [163].

Bei Betrachtung der subjektiven Risikostratifizierung durch den behandelnden Arzt (geschätzte Wahrscheinlichkeit für AMI < 5%, 5 - 25% und > 25%) zeigte sich insbesondere in der intermediären Risikogruppe (Wahrscheinlichkeit für AMI 5 - 25%), wenn Copeptin normwertig war, ein Risiko für einen AMI vergleichbar dem der Niedrigrisikogruppe (geschätztes Risiko für AMI < 5%) von jeweils 2% [163].

Der negative Prädiktive Wert bei initial negativem cTnI und negativem Copeptin lag in der intermediären Risikogruppe bei 99,6%, in der Niedrigrisikogruppe bei 99,8%, somit wäre eine Rückstufung insbesondere der intermediären Risikogruppe möglich [163].

Die Autoren verglichen die prädiktiven Werte mit seriellen Troponinbestimmungen (initial und nach 6 Stunden) in Kombination mit EKG, es zeigte sich ein negativer prädiktiver Wert von 97,5%, (95%-KI 96,5 - 98,3), ein positiver prädiktiver Wert von 62,1% (95%-KI 54,4 - 69,2). Die Hinzunahme von Copeptin zur seriellen Troponinbestimmung zeigte vergleichbare Werte mit einem negativen prädiktiven Wert von 97,3% (95%-KI 96,2 - 98,1) und einem positiven prädiktiven Wert von 64,8% [163].

Das mediane Copeptin lag bei initial cTNI-negativen Patienten mit STEMI bei 129,2 pmol/L (IQR 33,4 - 184,4), bei Patienten mit NSTEMI bei 17,8 pmol/L (IQR 8,1 - 28,8), bei Patienten mit nichtkardialer Genese bei 8,7 pmol/L [163].

Es zeigte sich eine Gesamtmortalität von 1,8%, wobei überlebende Patienten im Vergleich zu versterbenden niedrigere Copeptinwerte hatten (9,5 pmol/L (IQR < 5- 18,4) vs. 45,8 pmol/L (IQR 15,8 - 102,5)) sowie cTnI (< 3 ng/L (IQR < 3 - 17) vs. 50 ng/L (IQR 20 - 140) beide  $p < 0.0001$ ) [163]. Beide Werte waren unabhängige Prädiktoren der Mortalität und erhöhten gegenseitig den prädiktiven Wert [163].

Der Studienausschluß erfolgte allerdings, wenn eine nichtkardiale Genese des Brustschmerzes wahrscheinlich war [163].

Von 1665 Patienten mit V.a. ACS wurden bis auf 154 Patienten die restlichen ausgeschlossen, bei diesen wurde ein Copeptingrenzwert  $\geq 17,4$  pmol/L (99. Perzentile Gesunder) und ein zweiter Grenzwert bei 10 pmol/L festgelegt. Über den follow von 12 Monaten zeigte sich in der Copeptin-positiven Gruppe eine höhere Mortalität ohne Unterschiede bei der Rate von MACE [188]. Nach einem Jahr zeigten sich bei initial Copeptin-positiven Patienten höheres NT-proBNP (216 (140 – 457) pg/ml vs. 147 (80 – 359) pg/ml,  $p = 0,049$ ) und eine höhere NYHA-Klasse (Klasse 3 20% vs. 8%, Klasse 1 50% vs. 68%,  $p = 0,014$ ) [188].

Copeptin  $\geq 17,4$  pmol/L erreichte eine gute prognostische Genauigkeit nach 6 Monaten (AUC 0,86 (0,75 – 0,97),  $p < 0,001$ ) und einem Jahr (AUC 0,77 (0,65 - 0,88),  $p = 0,003$ ), diese konnte hsTnT nicht erreichen. In der Cox-Regression war das Mortalitätsrisiko binnen 6 Monaten bei Copeptin  $\geq 17,4$  pmol/L signifikant erhöht [188].

Copeptin  $\geq 10$  pmol/l war hingegen kein signifikanter Risikofaktor für Tod nach 6 Monaten [188].

Copeptin korrelierte mit dem im Verlauf maximal erreichten hs-TnT [188].

Im Gegensatz zu anderen Studien zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Copeptin und Lebensalter [188].

Bei 980 Patienten mit Myokardinfarkt war Copeptin bei Patienten, welche verstarben oder wegen Herzinsuffizienz erneut aufgenommen werden mußten, im Vergleich mit Überlebenden höher (median 18,5 vs. 6,5 pmol/L,  $p = 0,0005$ ) [154]. In der logistischen Regressionsanalyse waren Copeptin (OR 4,14,  $p = 0,0005$ ) und NTproBNP (OR 2,26,  $p = 0,003$ ) signifikante und unabhängige Prädiktoren für Tod und Herzinsuffizienz innerhalb von 60 Tagen [154]. Die AUROC war

für Copeptin 0,75, somit vergleichbar mit NT-proBNP (0,76). In Kombination wurde 0,84 erreicht [154]. Ein schlechteres Outcome wurde bei Copeptin > 7 pmol/L festgestellt ( $p = 0,0005$ ). In der Cox-Regressionsanalyse zeigte sich für Copeptin bzgl. Tod oder Herzinsuffizienz eine hazard ratio von 2,33 (NT-pro-BNP 2,70) [154].

Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte war Copeptin signifikant höher, ebenso bei Patienten mit STEMI in Vergleich zu NSTEMI [154].

Keiner der Parameter konnte einen erneuten Myokardinfarkt im Beobachtungszeitraum vorherhersagen. Die Autoren betonen insbesondere den Nutzen von Copeptin >7pmol/L bei Patienten mit NT-proBNP > 900 pmol/L, was ein schlechtes Outcome gut vorherhersagte, im Sinn einer Hochrisikogruppe [154]. Auch bei Hinzufügen echokardiographischer Informationen bliebe der zusätzliche prognostische Nutzen von NTproBNP und Copeptin unabhängig bestehen [154]. Follow up war median 342 Tage (0 - 764) [154].

Beim STEMI wurden Copeptin sowie weitere Biomarker (natriuretische Peptide, Copeptin, GDF-15, Galektin 3 oder die lipoproteinassoziierte Phospholipase A2) zur Risikostratifizierung mit teils unklarem Ergebnis untersucht [169, 189, 190]. In einigen Studien konnte Copeptin beim STEMI mit zeitnaher PCI zumindest zur maximalen Konzentration von hsTnT während des Aufenthaltes keinen zusätzlichen diagnostischen Nutzen hinzufügen [177, 191].

### 3.3.4. Nichtkardiale Ursachen einer Copeptinerhöhung bei Angina pectoris

Anderweitige Ursachen einer Copeptinerhöhung > 13 pmol/L (97,5. Perzentile gesunder Menschen) bei nichtkardialen Brustschmerz waren [131]:

Ursachen von nichtkardialen Brustschmerz bei Copeptinerhöhung			
Muskuloskelettaler Schmerz	21%	Gastrointestinale Genese	5%
Unklare Ursache	33%	Andere Ursachen	5%
Gastroösophagealer Reflux	14%	Lungenarterienembolie	2%
Infektion der unteren Atemwege	12%	Aortendissektion	1%
Psychogener Schmerz	7%	Pneumothorax	0,9%

Sehr häufig zeigten sich Gastroösophagealer Reflux und Infekte der tiefen Atemwege ursächlich für die Copeptinerhöhung. Geringere Erhöhungen wurden bei muskuloskeletalem Schmerz, Angststörung und Thoraxschmerz unklarer Ursache gefunden [131]. Die Copeptinwerte fielen in dieser Studie innerhalb der 1. Stunde nach Präsentation in der Notaufnahme unabhängig von der

späteren Diagnose [131]. Ausschlußkriterium war terminale Niereninsuffizienz, der follow up betrug median 756 Tage [131].

Die Todesrate in der high copeptin group hatte bei 7% gelegen, in der low copeptin group bei 2,5%. Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte eine höhere Sterblichkeit binnen 2 Jahren bei Copeptin-erhöhung ( $p = 0,001$ ). In der Cox-Regression zeigte sich eine Assoziation bei erhöhtem Copeptin mit einer erhöhten 2-Jahres-Mortalitätsrate (OR = 2,88, 95%-KI (1,46 - 5,67),  $p = 0,002$ ) [131]. Jedoch konnte die Assoziation laut den Autoren größtenteils mit den Komorbiditäten erklärt werden ( $p = 0,931$ ) [131].

Patienten mit erhöhtem Copeptin waren durchschnittlich älter und zeigten häufiger subklinische Kardiomyozytenschädigungen anhand hs-TnT (9,6 ng/L (3,6 – 18,3) vs. 5,8 ng/L (2,9 – 9,4)) und BNP (75 ng/L (37 – 187) vs. 35 ng/L (15 – 77)) (jeweils  $p < 0,001$ ), ebenso zeigten sich EKG-Veränderungen häufiger bei zudem höherer 2-Jahres-Mortalität (HR 2,9, 95%-KI 1,5 - 5,7) [131].

### **3.3.5. Schädigung nach AMI durch Vasopressin/Copeptin und therapeutische Möglichkeiten**

Vasopressin könnte nach akutem Myokardinfarkt schädliche Effekte haben. Über den V1a-Rezeptor führt es zu Vasokonstriktion in der Peripherie mit steigendem Afterload und Ventrikelstreß [192], AVP steigert die Proteinsynthese in Myozyten, was eine Hypertrophie begünstigen könnte [193] und es führt zu einer Vasokonstriktion in den Coronarien. Über den V2-Rezeptor führt es in den Nieren zur Wasserretention mit steigendem Preload. Zudem wurde eine Assoziation mit dem linksventrikulären Remodeling nach AMI gefunden [194]. Die Regulation der inflammationsbedingten Zellproliferation wird auch durch das RAAS und das sympathoadrenale System gesteuert [195, 196]. In einer Studie war Copeptin bei der Prognose des kardialen remodelling nach Myokardinfarkt den natriuretischen Peptiden diagnostisch sowie prognostisch nicht überlegen [197].

Eine Therapie mittels unspezifischer V1/V2- oder spezifischer V2-Rezeptoragonisten wurde zeitweise diskutiert [198, 199].

Die Datenlage zum Myokardinfarkt erscheint somit sehr umfassend. Ein diagnostischer und prognostischer Nutzen scheint zu bestehen, zudem ein Nutzen bezüglich der Langzeitmortalität. Allerdings ist heutzutage das hoch sensitive Troponin T an den meisten Kliniken etabliert und hierzu gibt es deutlich weniger Studien, wobei zusammenfassend ein Nutzen insbesondere bei

sehr früher Patientenvorstellung nach Symptombeginn besteht. Eine Studie zum diagnostischen Nutzen bei Patienten, welche sich aus anderweitiger Ursache vorstellen als Angina pectoris und bei welchen schlußendlich ein Myokardinfarkt besteht, ist uns nicht bekannt. Die von den Studien geforderten Copeptingrenzwerte bei 7, 10, 14 und 17 pmol/L werden in einem kranken Notaufnahmekollektiv regelhaft überschritten, so auch in unserem Kollektiv. Daher erscheinen diese niedrigen Copeptingrenzwerte nur in einer Kohorte mit weitgehenden Ausschlußkriterien praktikabel. Diese wurden in den meisten oben genannten Studien großzügig angewandt, teilweise erfolgte ein Ausschluß von 90% der Patienten mit Brustschmerz. Auch erfolgte die Copeptinabnahme in manchen Untersuchungen erst im Verlauf. Trotzdem erscheint Copeptin auch unter der Verwendung von hsTnT ein vielversprechender Marker zu sein und dies sollte weiter untersucht werden, insbesondere unter möglichst realen klinischen Bedingungen.

### **3.4. Herzinsuffizienz**

#### **3.4.1. Copeptinerhöhung bei Herzinsuffizienz und diagnostischer Wert**

Patienten mit kardialen Erkrankungen, welche im Verlauf eine Herzinsuffizienz entwickelten, zeigten höhere Copeptinwerte als Patienten ohne diese Komplikation [200, 201].

Die Kombination aus BNP und Copeptin erhöhte weiterhin den prädiktiven Wert in Vergleich zu beiden Parametern alleine [200].

Bei Herzinsuffizienz soll "arterial underfilling" einen starken Stimulus der nichtosmotischen AVP-Freisetzung via Barorezeptoren darstellen [23]. Vasopressin soll mit reduzierter EF [89] und mit arterieller Hypertension bei Herzinsuffizienz sowie erhöhtem LVEDD [182] korrelieren. Copeptin steigt zudem im Rahmen der Streßantwort bei Herzinsuffizienz [202-204].

#### **3.4.2. Prognostischer Wert von Copeptin**

Copeptin ist ein prognostischer Parameter bei Herzinsuffizienz [205, 206]. Es ist bei akuter und chronischer Herzinsuffizienz [20, 21, 201, 207-209], bei Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt [207], Herzinsuffizienz anderer Ursache [202, 205, 207-210] und instabiler Herzinsuffizienz [200, 201] ein Prädiktor der Mortalität. Auch bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz konnte Copeptin das Outcome gut vorhersagen [200].

Copeptin war mit erhöhter 90-Tages-Mortalität, Aufsuchen der Notaufnahme und Wiederaufnahme aus gleichem Grund bei Patienten mit Herzinsuffizienz assoziiert, wobei die oberste Copeptin-Quartile bzgl. 90-Tages-Mortalität eine HR von 3,85 gezeigt hatte [209]. Bei akuter Herzinsuffizienz war die AUC von Copeptin bzgl. 14-Tages-Sterblichkeit 0,80 (0,763 –0,838) [208].

Copeptin war in mehreren Studien unabhängig von anderen Risikofaktoren mit schlechtem Kurz- und Langzeitergebnis bei chronischer Herzinsuffizienz assoziiert, teilweise mit besserer Genauigkeit als BNP und NT-proBNP [200, 207, 210].

In einer Studie hingegen war Copeptin bei Herzinsuffizienz den natriuretischen Peptiden diagnostisch sowie prognostisch nicht überlegen [197].

In einer Metaanalyse zeigte Copeptin einen vergleichbaren Nutzen bzgl. der Prädiktion der Mortalität jeglicher Ursache bei Patienten mit Herzinsuffizienz wie NT-proBNP [211].

Auch bei Herzinsuffizienz ist Copeptin ein gut untersuchter und nützlicher Wert, wobei letztlich kein Konsens herrscht, ob er etablierten prognostischen Parametern überlegen ist.

### **3.5. Lungenarterienembolie (LAE)**

Die Diagnose bzw. der Ausschluß einer LAE bereiten Schwierigkeiten. So liegt der negative prädiktive Wert (NPV) der CT-Angiographie pulmonalis teilweise nur bei 60 - 95% [212, 213], der positive prädiktive Wert der D-Dimere bzgl. LAE ist zudem sehr niedrig [212, 214].

#### **3.5.1. Copeptinerhöhung bei LAE**

Copeptin ist im Rahmen der Streßantwort bei akuter LAE erhöht [215-217].

Bei nachgewiesener LAE führen Obstruktion und Vasokonstriktion zu einer Steigerung der Resistenz und zu Rechtsherzbelastung, hierbei zeige sich eine kompensierende neurohumorale Aktivierung mittels inotroper und chronotroper Stimulation, so daß von einer Aktivierung des vasopressinergen Systems auszugehen sei [218], wobei ein rascher Anstieg mit Normalisierung binnen Stunden beobachtet wurde [219].

### 3.5.2. Diagnostischer Wert von Copeptin

Bei 32 Patienten mit Dyspnoe, Zyanose, Tachykardie oder Hypotonie und mit radiologischen oder laborchemischen Hinweisen auf eine LAE war bei Vorliegen einer LAE Copeptin signifikant höher als bei Patienten ohne LAE ( $36,74 \pm 18,92$  pg/mL) vs. ( $17,45 \pm 4,37$  pg/mL) ( $p = 0,001$ ).

Ausschlusskriterien waren schweres Trauma, schwere Herzerkrankung oder neurologische Erkrankung. 2 Patienten (6%) verstarben, die Gruppen waren bzgl. Alter und Geschlecht vergleichbar [220].

In einer anderen Studie unterschied sich der Copeptinwert von Patienten mit LAE ( $7,58 \pm 8,61$  ng/mL) jedoch nicht signifikant von der Kontrollgruppe ( $8,36 \pm 9,55$  ng/mL) [221].

Bei 102 Patienten mit V.a. LAE (18,6% positiv auf LAE) erfolgte ein Vergleich von Copeptin und D-Dimeren. Eine CT-A wurde bei WELLS Score  $\geq 6$  durchgeführt und bei positiven D-Dimeren (55,4%).

Die AUROC für das Vorliegen einer LAE war für beide Laborparameter nicht akzeptabel und nicht signifikant (D-Dimere 0,581,  $p = 0,34$ , Copeptin 0,423,  $p = 0,44$ ) [222].

Bei 90 Patienten mit Angina pectoris und/oder Dyspnoe, welche in der Notaufnahme eine CT-Angiographie pulmonalis erhielten, welche bei 52,2% positiv ausfiel, war Copeptin bei Vorliegen einer LAE höher als bei negativem Befund ( $7,76 \pm 4,4$  vs.  $3,81 \pm 1,34$  ng/dL  $p < 0,001$ ) [223]. Zudem korrelierte Copeptin mit BNP ( $r = 0,434$ ,  $p < 0,001$ ), D-Dimeren ( $r = 0,315$ ,  $p = 0,003$ ) und Troponin I ( $r = 0,300$ ,  $p = 0,004$ ) sowie invers mit der arteriellen Sauerstoffsättigung ( $r = -0,533$ ,  $p < 0,001$ ). Ebenso zeigte sich eine positive Korrelation von Copeptin mit dem Verhältnis des rechten zum linken Ventrikel ( $r = 0,329$ ,  $p = 0,0024$ ) im Sinn der Rechtsherzbelastung [223]. Copeptin war ein signifikanter und unabhängiger Prädiktor der Lungenarterienembolie (OR 1,836, 95%-KI 1,171 – 2,878,  $p = 0,008$ ) in der multivariaten Analyse nach Adjustierung für Risikofaktoren [223].

Die Indikation zur CT-A wurde gestellt bei WELLS Score  $\geq 7$  oder bei positivem D-Dimer. Ausschlusskriterien waren Sepsis, terminale Niereninsuffizienz, Lungenkarzinom, Akutes Koronarsyndrom, Apoplex, Aortendissektion, dekompensierte Herzinsuffizienz, vorherige LAE oder TVT, Operation in den letzten 4 Wochen, schwere COPD, pulmonale Hypertonie, Infekt und einige rheumatologische Erkrankungen [223].

Copeptin  $> 4,84$  ng/dL zeigte eine Sensitivität von 68,1% und Spezifität von 83,7% bzgl. LAE (AUC 0,836, 95%-KI 0,755 – 0,917;  $p < 0,001$ ). Der negative prädiktive Wert betrug 82,1%, der

positive 70,6%, im Vergleich zu D-Dimer  $> 1,041$  mit 85,1% Sensitivität und 60,5% Spezifität (AUC 0,794, 95% - KI 0,697 – 0,892  $p < 0,001$ ), NPV 82,1%, PPV 70,6% [223]. Eine inverse Korrelation von Copeptin zeigte sich mit der TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion ( $r = -0,521$ ,  $p < 0,001$ ), eine positive Korrelation mit BNP ( $r = 0,434$ ,  $p < 0,001$ ), D-Dimeren ( $r = 0,315$ ,  $p = 0,003$ ) und Troponin I ( $r = 0,300$ ,  $p = 0,004$ ) [223]. In der Regressionsanalyse waren Copeptin, Troponin I, D-Dimere, BNP, TAPSE signifikant mit dem Vorhandensein einer Lungenarterienembolie assoziiert [223]. Die Autoren sehen jedoch die Notwendigkeit einer Studie in der Notaufnahme mit weniger Ausschlußkriterien, um den Wert von Copeptin abschließend beurteilen zu können [223].

### **3.5.3. Prognostischer Wert von Copeptin**

In einer Studie bzgl. Thrombolyse bei Lungenarterienembolie (PEITHO) zeigte sich eine Reduktion des kombinierten Endpunktes von Tod und hämodynamischer Dekompensation binnen 7 Tagen um 46% unter Fibrinolyse bei normotensiven Patienten mit echokardiographischen oder laborchemischen Rechtsherzbelastungszeichen [224] auf Kosten erhöhter zerebraler Blutungsraten sowie nichtzerebraler Majorblutungen [224], weshalb in diesen Fällen seit der 2014 ESC-Leitlinie keine Thrombolyse bei hämodynamisch stabilen Patienten mehr empfohlen wird, jedoch ein engmaschiges Monitoring der intermediate high risk Gruppe [225].

Hier könnte Copeptin zum einen der Risikostratifizierung, der frühen Detektion hämodynamischer Instabilität, aber unter Thrombolyse auch der frühen Erkennung subklinischer Blutungskomplikationen dienen.

Zur Risikostratifizierung bei Lungenarterienembolie (LAE) wurden neben bildgebenden Verfahren wie CT-Angiographie pulmonalis und Herzechokradiographie mehrere Laborparameter untersucht wie konventionelles Troponin, hs-TnT, natriuretische Peptide, GDF-15, h-FABP (heart-type fatty acid-binding protein, PPV 28%, NPV 99%)[225-228], MR-proADM, MikroRNAs (miR-582, miR-195, miR-532 [229], miR-134 [230], miR-28-3p [231], miRNA-1233 [232]) und auch Copeptin.

Rechtsherzversagen sei die Hauptkomponente eines schlechten Outcomes mit dem Circulus vitiosus eines fallendes LV-preload mit Verschlechterung des Auswurfs und systemischer Hypotonie [225, 233]. Daher seien insbesondere Biomarker der Myokardverletzung wie hsTnT [225, 234, 235] oder der myokardialen Dehnung wie NT-proBNP [225, 236] für die Risikoeinschätzung wichtig.

Anhand Scoring und Laborparametern sei jedoch die Risikostratifizierung insbesondere im mittleren Risikobereich bisher unsicher [224].

Copeptin  $\geq 7,8$  pmol/L war ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität während des stat. Aufenthaltes binnen des ersten Monats sowie der Mortalität binnen 90 Tagen bei LAE [209]. In weiteren Studien bei Patienten mit LAE mit pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzversagen zeigte sich ein signifikanter Copeptinanstieg [129, 237].

Bei 268 normotensiven Patienten mit LAE in der Pulmonary Embolism Registry Göttingen zeigte sich im Rahmen einer Pilotstudie ein höherer Copeptinwert bei schlechtem 30-Tage-Outcome (5,6% der Patienten, median 51,8 pmol/L (IQR 21,6 - 90,8) versus 13,2 (IQR 5,9 - 39,3),  $p = 0,020$ ) [238]. Als Copeptingrenzwert wurde 24 pmol/L gewählt, ein Überschreiten führte zu einem 5,4-fach erhöhtem Risiko für schlechtes Outcome (95%-KI 1,68 - 17,58;  $p = 0,005$ ). Copeptin blieb hierfür unabhängig in der multivariablen logistischen Regressionsanalyse [238]. Primärer Endpunkt waren emboliebezogene Komplikationen im Sinn von Tod in Folge der LAE, Katecholaminbedarf, mechanische Beatmung, Reanimationspflichtigkeit binnen 30 Tagen, sekundärer Endpunkt war Tod jeglicher Genese binnen 30d [238]. Bei 20,9% der Pat erfolgte eine Verlaufsmessung von Copeptin nach 24h, hierbei zeigte sich ein Copeptinabfall von 14,7 (5,4 - 34,7) auf 8,7 (4,6 - 14,8) pmol/L ( $p < 0,001$ ). Bei 3 Patienten zeigte sich kein Abfall, 2 von diesen zeigten einen deutlichen komplikationsinduzierten Anstieg (Patient 1 0,9 auf 95,7 pmol/L; Patient 2 66,6 auf 562,2 pmol/L). Diese beiden Patienten zeigten Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes sowie retroperitoneal mit folgender Notfallintervention sowie Intubation, Transfusion sowie Katecholaminbedarf [238]. Die AUROC für Copeptin bzgl. 30-Tages-Outcome lag für Copeptin bei 0,68 und war somit kleiner als für hsTnT (0,72,  $p = 0,66$ ) und NT-proBNP (0,81,  $p = 0,070$ ) [238]. Die Sensitivität von Copeptin war niedriger, die Spezifität höher als die von hsTnT und NT-proBNP (cut-off 14 pg/mL und 600 pg/mL). Die höchste odds ratio für den primären Endpunkt zeigte sich für Copeptin  $\geq 24$  pmol/L, hsTnT  $\geq 14$  pg/mL und NT-proBNP  $\geq 600$  pg/mL [238].

Die Autoren diskutieren eine neue „stepwise biomarker-based strategy“ mit zunächst Bestimmung von hsTnT und NT-proBNP, welche einen exzellenten negativen prädiktiven Wert (jeweils 100%) zeigten, im zweiten Schritt wurden Patienten mit positivem hsTnT und NT-proBNP eingeteilt nach Copeptin. Copeptin  $\geq 24$  pmol/L führte bei 55 Pat. (20,6%) zur Höherstufung als intermediate-high risk. Im Vergleich zur Einteilung nur nach hsTnT und NT-proBNP hätte sich in dieser neuen Gruppe beinahe eine Verdopplung eines schlechten Outcomes gezeigt [225, 238, 239].

Bei 843 normotensiven Patienten mit Lungenembolie wurde auf diese Pilotstudie hin eine Validierungsstudie zwischen August 2007 und Mai 2016 durchgeführt. Bei Copeptin  $\geq 24$  pmol/L zeigte sich ein 6,3-fach erhöhtes Risiko für ein schlechtes Outcome (95%-KI 2,6 – 15,5,  $p < 0,001$ ) und ein 7,6-fach erhöhtes Risiko für Tod durch Lungenembolie (95%-KI 2,3 – 25,6,  $p = 0,001$ ). Bei intermediate-high-risk nach dem 2014 ESC Algorithmus zeigte sich bei Höherstufung auf high risk, falls Copeptin  $\geq 24$  pmol/L war, sogar eine noch bessere Vorhersagekraft [240].

Die Autoren führen an, daß während high-sensitivity Troponin T (hsTnT) und N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) eher myokardiale Dehnung reflektierten [235, 236], Vasopressin (AVP) und somit Copeptin für die Messung von Streß, Hypotonie und beeinträchtigte Hämodynamik besser geeignet seien [21, 215, 238] [240].

Es erfolgte in dieser Validierungsstudie die Einteilung nach sPESI- und Bova-Score, primärer Endpunkt war wie in der Pilotstudie Tod durch LAE oder Komplikationen wie Katecholaminbedarf, Beatmung, Reanimation, welcher kumulativ bei 21 Patienten (2,5%) auftrat, sekundärer Endpunkt war Tod jeglicher Ursache binnen 30 Tagen, cut off war erneut bei 24 pmol/L [240].

Copeptin war erneut höher bei Auftreten des primären Endpunktes als bei Patienten ohne Komplikationen (32,7 pmol/L, IQR 8,8 - 52,3 vs. 9,5 pmol/L, IQR 5,2 - 20,4,  $p < 0,001$ ). In der ROC-Analyse zeigte sich ein Wert für Copeptin von 0,70 (95%-KI 0,57 – 0,83,  $p = 0,002$ ) für schlechtes Outcome und 0,71 (95%-KI 0,55 – 0,88,  $p = 0,011$ ) für Tod [240].

In der Regressionsanalyse war Copeptin  $\geq 24$  pmol/L assoziiert mit einem 6-fachen Risikoanstieg für schlechtes Outcome und einem 8-fachen Risikoanstieg für LAE-bezogenen Tod. Der prognostische Wert dieses Grenzwertes blieb auch in der multivariablen logistischen Regression unabhängig [240].

504 (59,8%) Patienten konnten mittels Copeptin als low risk eingeteilt werden, bei diesen lag die Rate der primären und sekundären Endpunkte bei 1,0%. 0,2% der Patienten verstarben [240]. Mittels des 2014er ESC-Algorithmus wären 135 (16%) Patienten als low risk eingeteilt worden, wobei keiner dieser Patienten einen der Endpunkte erreichte. Bei der Klassifizierung mittels ESC Algorithmus und Copeptin als intermediate high risk zeigte sich in der Copeptingruppe ein häufigeres Erreichen der Endpunkte (5,6% vs. 8,9%) [240]. Die Autoren testeten die Kombination des Algorithmus mit Copeptin mit cut off  $\geq 24$  pmol/L in der durch Algorithmus festgelegten intermediate high risk Gruppe, hierbei erfolgte durch Copeptin eine Höherstufung von 85 Patienten (10%), was durch ein schlechtes Outcome bei 12,9% und einer Mortalität durch LAE von 8,2% bestätigt werden konnte [240]. In der Studienkohorte konnte allerdings keine Prognoseverschlechterung bei echokardiographisch dargestellter Rechtsherzbelastung gezeigt werden (OR

2,3, 95%-KI 0,9 – 6,3,  $p = 0,099$ ) [240]. Die odds ratios für schlechtes Outcome und Tod anhand logistischer Regressionsanalyse innerhalb der Hochrisikogruppe waren für Einstufung durch Copeptin 7,0 (95%-KI 2,9 - 16,8,  $p < 0,001$ ) und 8,6 (95%-KI 2,7 – 27,6,  $p < 0,001$ ), durch den 2014 ESC Algorithmus 5,0 (95%-KI 2,0 – 12,6,  $p = 0,001$ ) und 7,4 (95%-KI 2,0 – 27,7,  $p = 0,003$ ), durch ESC-Algorithmus kombiniert mit Copeptin statt Bildgebung 7,4 (95%-KI 3,1 – 18,0,  $p < 0,001$ ) und 7,6 (95%-KI 2,4 - 24,2,  $p = 0,001$ ) und für die Kombination ESC-Algorithmus mit Copeptin und Bildgebung 11,1 (95%-KI 4,6 - 27,1,  $p < 0,001$ ) und 13,5 (95%-KI 4,2 – 43,6,  $p < 0,001$ ) [240]. Zusammenfassend zeige der Copeptingrenzwert von 24 pmol/L eine gute prognostische Leistung mit 6,3-fach erhöhtem Risiko für schlechtes Outcome und 7,6-fach erhöhtem Risiko für krankheitsbezogene Mortalität [240]. Der ESC Algorithmus eigne sich gut zur Einteilung in die low risk Gruppe, zur Eingruppierung in höhere Risikoklassen sei die Kombination aus hsTnT, NT-proBNP und Copeptin bei normotensiven Patienten aber besonders geeignet [240]. Die Autoren empfehlen hsTnT und NT-proBNP zur Identifikation der low risk Gruppe und Copeptin, wegen der höheren Spezifität, zur Erfassung normotensiver Patienten mit höherem Risiko [240].

Copeptin war in einer weiteren Studie von 2016 bei Patienten mit LAE höher als in der Kontrollgruppe (11,55 pmol/L (5,16 - 87,97) vs. 19,00 pmol/L (5,51 - 351,90),  $p < 0,0001$ ) [216]. Die Schwere der LAE wurde eingeteilt nach den Leitlinien der European Society of Cardiology. Die Hochrisikogruppe (2,8%) war definiert bei Schock oder Hypotonie  $< 90$  mmHg systolisch und Zeichen der peripheren Hypoperfusion, die Intermediate-Risk-Gruppe (64,5%) bei Rechtsherzbelastung in der Echokardiographie, die übrigen Patienten wurden als low risk (32,7%) eingestuft [216]. In der low risk Gruppe war Copeptin mit 14,67 pmol/L (5,51 – 59,61) niedriger als in der kombinierten intermediate und high risk Gruppe mit 19,84 pmol/L (5,64 – 351,90)  $p < 0,05$  [216].

Bei Auftreten des kombinierten Endpunktes (Mortalität jeglicher Ursache binnen 30 Tagen, Reanimation, Thrombolyse, Katecholaminbedarf oder Intubation) war Copeptin höher als bei gutartigem Verlauf mit 53,1 pmol/L (17,95 - 351,9) vs. 18,16 pmol/L (5,51 – 210,1),  $p = 0,001$  [216].

Copeptin war initial bei Exitus letalis im Verlauf höher (84,6 (28,48 – 351,9) pmol/L) als bei überlebenden Patienten (18,68 (5,512 – 210,1) pmol/L,  $p = 0,009$ ). Ein Grenzwert von 17,95 pmol/L zeigte bzgl. der Mortalität eine Sensitivität von 100% bei einer Spezifität von 49,5% mit

einem positiven prädiktiven Wert von 16,9% und einem negativen prädiktiven Wert von 100% [216].

Die medianen Copeptinwerte waren bei verstorbenen Patienten signifikant höher als bei überlebenden, ebenso zeigten sich bei Erreichen des kombinierten Endpunktes im Sinn von Komplikationen signifikant höhere Copeptinwerte als bei gutem Verlauf, hierbei lag die OR bei 16,52 mit 95 %-KI 3,22 – 111,94,  $p < 0,001$  [216].

In der Studie zeigte sich ebenso eine gute AUROC bzgl. kombiniertem Outcome/Komplikationen von 0,811 (95 %-KI 0,676 – 0,927). Bei einem Grenzwert von 17,95 pmol/l lag die Sensitivität bei 100 %, die Spezifität bei 49,5 %, der PPV war 16,9 % und der NPV 100 % bzgl. Vorhersage des Outcomes und von Komplikationen [216]. Die Autoren verweisen auf den cut off bei Myokardinfarkt von 19 pmol/L, unterhalb dessen die Überlebensrate in hier ebenfalls zitierter Studie bei 99,5 % lag [163, 216].

Bei 100 Patienten mit LAE und 60 gesunden Kontrollen zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Copeptin und sPESI-Score, wobei Copeptin den Autoren nach eine Rolle bei der Mortalitätsprädiktion spielen könnte [241]. Copeptin war statistisch signifikant höher bei high risk als bei low risk - Patienten nach sPESI-Score und als bei gesunden Kontrollen [241]. Die Mortalität nach 1 und 3 Monaten war bei Copeptin  $\geq 7,87$  pmol/L, festgelegt anhand ROC-Analyse bei Sensitivität 78% und Spezifität 62%, signifikant erhöht [241].

Auch in dieser Studie erfolgte ein reichlicher Ausschluß von Patienten mit Lungenneoplasie, dekompensierter Herzinsuffizienz, terminaler Niereninsuffizienz, Sepsis, Akutem Koronarsyndrom, akuter zerebrovaskulärer Erkrankung, Aortendissektion, COPD, pulmonaler Hypertonie, akuter oder chronischer Infektionserkrankung, Operation oder Bettlägerigkeit die letzten 30 Tage, früherer TVT oder LAE, Myokarditis oder Perikarditis oder anderweitiger Inflammation, Vaskulitis und einigen rheumatologischen Erkrankungen [241].

Die diagnostische Aussagekraft von Copeptin ist somit letztlich unklar, viele Studien schlossen reichlich Patienten aus. Ein prognostischer Nutzen scheint jedoch durchaus zu bestehen, auch bzgl. der Langzeitmortalität. Für spezifische Risikogruppen kann Copeptin einen besonderen prognostischen Wert haben und in Kombination mit anderen Parametern eine bessere Einstufung in Risikoklassen erlauben. Zudem scheint Copeptin eher die Hämodynamik zu repräsentieren, während etablierte Parameter andere Dinge wie Myokarddehnung darstellen.

### **3.6. Chronische Lungenerkrankungen**

Bei 85 Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen wurde die Korrelation verschiedener Biomarker (midregional pro-A-type natriuretic peptide (MR-proANP), midregional proadrenomedullin (MR-proADM), C-terminal proendothelin-1 (CT-proET-1) und Copeptin mit dem Peak Oxygen Uptake, welcher ein Prädiktor der Outcome sei, untersucht [242]. Alle Biomarker außer Copeptin ( $r = -0,05$ ;  $p = 0,68$ ) zeigten eine Assoziation mit einem niedrigeren peak VO<sub>2</sub> unabhängig von Alter, Geschlecht, Medikation und FEV<sub>1</sub> [242].

Eine direkte Korrelation zwischen dem PaO<sub>2</sub> und Copeptin wurde in mehreren Studien nicht nachgewiesen [243, 244]. In anderen gab es allerdings durchaus Hinweise auf eine Korrelation [245-247].

### **3.7. COPD**

#### **3.7.1. Copeptinerhöhung bei COPD und ihre Auswirkungen**

Verschiedene Autoren sehen als möglichen Pathomechanismus der Copeptinerhöhung bei Exazerbation der COPD die Downregulation des V<sub>1</sub>-Rezeptors durch Hypoxie, was auch im Abschnitt Cystische Fibrose diskutiert wird [248-251]. Die hypoxiegetriggerte Vasokonstriktion durch Vasopressin wurde bei schwerer COPD gezeigt [85]. Die steigende Konzentration von Vasopressin könnte einigen Autoren nach die hypoxiebedingte V<sub>1</sub>-Rezeptor-Downregulation unter längerer Hypoxämie kompensieren [249, 251]. Die vasokonstriktiven Effekte von Copeptin sollen die kardiovaskuläre Anpassung bei schlechter Gewebeoxygenierung erleichtern [12, 245, 252], jedoch verstärkt Copeptin auch die pulmonale Vasokonstriktion bei Endotoxämie [248, 253]. Zudem soll Vasopressin negative inotrope Effekte am rechten Ventrikel bei pulmonaler arterieller Hypertonie haben [254].

#### **3.7.2. Diagnostischer und prognostischer Wert von Copeptin**

Copeptin war ein Marker des Langzeitoutcomes bei COPD [255].

In einer Studie konnte kein Unterschied des Copeptinlevels zwischen COPD und akut exazerbierter COPD festgestellt werden, wobei in dieser Studie Copeptin im stable state unabhängig von einigen anderen Risikofaktoren die 2-Jahres-Mortalität vorhersagen konnte, wobei die Autoren einen neuen Risikoscore unter Inklusion von Copeptin vorschlugen [256].

Bei 379 Patienten mit akut exazerbierter COPD (AECOPD) an 20 französischen Zentren lag Copeptin median bei 13,06 pmol/L (5,95 – 33,43), die Höhe war unabhängig von dem Erreichen des primären Endpunktes (Tod, Verlegung auf Intensivstation oder erneute Exazerbation binnen 30 Tagen) (66,24%) (OR, 1,04; 95%-KI, 0,99 – 1,09;  $p = 0,09$ ) [257].

In anderen Studien war Copeptin jedoch auch bei akuter Exazerbation der COPD ein guter und unabhängiger prognostischer Marker [130, 252, 256].

Bei 159 Patienten mit exazerbierter COPD waren Copeptin, CAT-Score (COPD Assessment Test), PCT und CRP bei Vorstellung signifikant erhöht und stabilisierten sich an Tag 14 ( $p < 0,01$ ) mit ähnlichem Wert noch nach 3 Monaten [258].

59 dieser 159 Patienten zeigten im follow up mindestens eine erneute Exazerbation, bei diesen waren CAT Score, Copeptin und CRP höher als bei Patienten ohne erneute Exazerbation (CAT, 30 (28 – 34) vs. 24 (22 – 29); Copeptin, 13,73 pmol/L (11,17 - 17,20) vs. 11,89 pmol/L (11,17 - 12,90)) [258]. In der logistischen Regressionsanalyse waren CAT Score, FEV1 und Copeptin (odds ratio (OR) 1,32) signifikant mit dem Auftreten einer erneuten Exazerbation binnen 6 Monaten assoziiert ( $p < 0,05$ ), in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse blieben jedoch nur CAT-Score und Copeptin (OR 1,29,  $p < 0,01$ ) unabhängig assoziiert [258].

Copeptin war bei Patienten, welche binnen 6 Monaten verstarben, höher als bei Überlebenden (25,17 (17,17 – 32,01) pmol/L vs. 12,12 (10,99 – 13,81) pmol/L) [258]. Mit der Mortalität binnen 6 Monaten blieben in der multivariaten logistischen Regression nur Copeptin (OR 1,53) und CAT Score (OR 1,37) assoziiert [258].

Im Rahmen der ACE-Studie wurde ebenfalls die prognostische und diagnostische Signifikanz von Copeptin bei der akuten Exazerbation der COPD untersucht [130]. Ausschlußkriterien waren u.a. Myokardinfarkt und Anämie.

Copeptin war median bei akuter Exazerbation der COPD niedriger als bei akuter Herzinsuffizienz (8,8 (5,2 - 19,7) vs. 22,2 (10,2 - 47,9) pmol/L), wobei NT-proBNP in der Unterscheidung herzinsuffizienzbedingter Dyspnoe von Dyspnoe anderer Ursache genauer war als Copeptin (AUROC 0,85 vs. 0,71) [130]. Nach Adjustierung nach Risikofaktoren konnte Copeptin die Mortalität bei akut exazerbierter COPD vorhersagen, wobei NT-proBNP dies nur bei akuter Herzinsuffizienz vermochte [130].

Copeptin führte in Vergleich zur üblichen Risikoprädiktion zu einer signifikant akkurateren Risikoklassifizierung bei akut exazerbierter COPD und akuter Herzinsuffizienz [130].

Nach Risikoadjustierung zeigte sich eine Mortalitätsrisikosteigerung pro log. Steigerung von Copeptin um 72% für AECOPD und um 61% für akute Herzinsuffizienz. Für NT-proBNP lag

dies bei 62% für akute Herzinsuffizienz, wobei ein signifikanter prädiktiver Wert für AECOPD nicht nachgewiesen werden konnte [130].

Bei akuter Herzinsuffizienz lägen beide Laborwerte etwa vergleichbar, wobei Copeptin hier auch ein starker und unabhängiger Prädiktor der Mortalität sei, wobei nach Adjustierung für NT-proBNP der prognostische Effekt nach Cox Regressionsanalyse nicht signifikant blieb [130]. Die Autoren sehen dies begründet in dem sich stark überlappenden Informationsgehalt von NT-proBNP und Copeptin bei akuter Herzinsuffizienz.

Die Überlegenheit von NT-proBNP zur Ätiologieabklärung der Dyspnoe sei erklärt durch die spezifische Triggerung durch Myokarddehnung [259], während die Copeptinfreisetzung deutlich weniger myokardspezifisch sei [17, 130]. Weder Copeptin noch NT-proBNP waren laut den Autoren unabhängige Prädiktoren der Sterblichkeit bei Dyspnoe anderweitiger Ursache als Herzinsuffizienz und exazerbierter COPD [130].

Der Stimulus der Copeptinfreisetzung bei Herzinsuffizienz sei den Autoren nach so groß, daß die erwartete hyponatriämiegetriggerte Copeptinsuppression übersteuert würde [130, 260]. Diese Stimulation könnte die regelhaft bei AECOPD (27%) und akuter Herzinsuffizienz (20%) gefundene Hyponatriämie mit erklären [130].

Bei 167 Patienten mit akuter Exazerbation einer COPD war Copeptin mit dem kombinierten Endpunkt erneute Aufnahme wg. Exazerbation oder Tod jedweder Ursache über 6 Monate (n = 40) signifikant höher gewesen (23,55 pmol/L IQR 10,75 - 43,98 pmol/L vs. 9,62 pmol/L IQR 4,97 - 21,00 pmol/L  $p < 0,0001$ ), bei Überschreiten des Grenzwertes von 40pmol/L stieg die Rate dieses Endpunktes von 18 auf 56% ( $p < 0,0001$ ) [252].

Auch in der multivariaten Cox-Regressionanalyse zeigte sich Copeptin bei Aufnahme signifikant mit diesem Endpunkt assoziiert ( $p = 0,005$ ) im Gegensatz zu CRP, PCT, Alter, PO<sub>2</sub>, Leukozyten, FEV<sub>1</sub> oder antibiotischer Therapie, es korrelierte im Gegensatz zu CRP und PCT signifikant mit Aufenthaltsdauer ( $r = 0,320$ ,  $p < 0,001$ ), und Intensivaufenthaltsdauer ( $r = 0,272$ ,  $p < 0,001$ ), unabhängig von Alter, Vorerkrankungen und Hypoxie ( $p < 0,005$ ) [252]. Copeptin war signifikant höher bei Aufnahme auf Intensivstation (35,95 pmol/L; IQR 21,60 - 68,65 pmol/L) in Vergleich zu Patienten, welche auf Normalstation versorgt werden konnten (11,40 pmol/L IQR 5,27 - 22,20 pmol/L  $p < 0,0001$ ) [252].

Bei verstorbenen Patienten war das initiale Copeptin tendenziell höher (42,00 pmol/L IQR 13,50 - 103,20 pmol/L; n = 5) als bei Überlebenden (12,60 pmol/L IQR 5,49 - 27,05 pmol/L,  $p = 0,06$ ) [252].

Copeptin spiegelte nicht das GOLD-Stadium wider, Patienten mit Diabetes mellitus und Art. Hypertonie zeigten im Gegensatz zu anderen Studien keine signifikant erhöhten Copeptinwerte ( $p = 0,345$  und  $p = 0,138$ ), jedoch waren in der multivariaten linearen Regression Vorgeschichte einer Cardiopathie, CRP und PCT signifikante Prädiktoren für Copeptin bei Aufnahme [252]. Ausschlußkriterien waren Immunsuppression, Asthma, Cystische Fibrose oder Infiltrate im Röntgen Thorax bei Aufnahme [252].

Über den diagnostischen Wert von Copeptin besteht somit Uneinigkeit, wobei die Mehrzahl der Autoren hier keinen relevanten Nutzen sehen. Insbesondere bzgl. der Langzeitmortalität stimmen jedoch viele Autoren über den Nutzen von Copeptin überein. Zudem scheint die Copeptin-freisetzung bei COPD deutlich weniger myokardspezifisch zu sein als die von NT-proBNP und somit zusätzlichen Informationsgehalt zu bieten. Copeptin war bzgl. mancher Endpunkte NT-proBNP, CRP und PCT überlegen. Auch hier wurden reichlich Ausschlußkriterien angewandt, so daß der Nutzen von Copeptin unter realen Bedingungen untersuchenswert bleibt.

### **3.8. Asthma bronchiale**

In einer Studie zeigte sich bei Patienten mit Exazerbation eines Asthma bronchiale ein hoch signifikanter Copeptinanstieg zwischen moderaten und schweren Exazerbationen (15 mild, 15 moderat, 15 schwer, 15 gesunde Kontrollen) [261]. Korrelationen zwischen Copeptin und den pulmonalen Funktionstests bei milden Exazerbationen waren nicht signifikant [261]. Eine signifikante negative Korrelation zeigte sich zwischen Copeptin und der FEV1 bei den moderaten und schweren Exazerbationen, bei schweren Exazerbationen zusätzlich zum peak flow [261]. Bei allen Patienten zeigte sich eine signifikante Korrelation zum arteriellen Sauerstoffpartialdruck und zur Sauerstoffsättigung ( $p < 0,001$ ) [261].

Die Datenlage erscheint hier somit vielversprechend, allerdings durch lediglich eine Untersuchung mit wenigen Probanden gesichert, so daß hier weiterer Forschungsbedarf besteht.

### **3.9. Pneumonie**

#### **3.9.1. Copeptinerhöhung bei Pneumonie**

Streßreize wie eine Pneumonie oder Infektionen der unteren Atemwege stimulieren die Vasopressinfreisetzung [88]. Zudem beeinflußt der veränderte Gasaustausch das vasopressinerge System [262]. Bei Ratten zeigte sich bereits nach 5 Minuten hypoxischer Ventilation ein Copeptinanstieg [263, 264].

### 3.9.2. Diagnostischer und prognostischer Wert von Copeptin

Copeptinerhöhungen hatten sich bei Erwachsenen und Kindern mit schwerer Pneumonie gezeigt [265-268], bei Kindern bestand eine Assoziation zu Komplikationen wie Pleuraerguß, Lungenabszeß und Pneumothorax [265]. Copeptin war mit dem Outcome bei Pneumonie assoziiert [269], es war ein Prädiktor der Mortalität bei Pneumonie [270-272]. Bei beatmungsassoziiertes Pneumonie (VAP) war Copeptin ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität sowie mit der Schwere einer Sepsis bei VAP assoziiert [273, 274], bei ambulant erworbener Pneumonie war es assoziiert mit der 28-Tages-Mortalität und Komplikationen [269, 275, 276].

Kritisiert wird, daß die meisten Studien auf die mittelfristige Mortalität fokussiert seien [277], wobei Behandlungsfehler in 90% der Fälle in den ersten 7 Tagen auftraten [278].

Eine Klärung der Ätiologie der CAP gelang mittels Copeptin jedoch nicht [279].

Bei 80 Kindern mit ambulant erworbener Pneumonie war Copeptin signifikant höher ( $985,7 \pm 619$ ) pg/ml als bei gesunden Kontrollen ( $519 \pm 308,2$ ), ebenso bei verstorbenen Patienten ( $1811,8 \pm 327,1$ ) im Vergleich zu Überlebenden ( $745,4 \pm 472,5$ ) [280]. Ebenso war bei 41 Kindern mit Pneumonie und 40 gesunden Kontrollen Copeptin in der Fallgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (31,2 vs. 25,3 pg/mL,  $p = 0,03$ ), bei den 13 Kindern, welche verstarben, im Vergleich zu den Überlebenden ebenso (89,5 vs. 28,1 pg/mL,  $p = 0,04$ ) [281]. Keine Unterschiede ließen sich zwischen ambulant und stationär erworbener Pneumonie darstellen (31,2 vs. 30,6 pg/mL) [281]. In dieser Studie blieb Copeptin in der logistischen Regressionsanalyse jedoch kein unabhängiger Prädiktor der Mortalität, lediglich die invasive Beatmung blieb laut den Autoren die einzige unabhängige Variable mit einem hohen Mortalitätsrisiko [281]. Kinder, welche  $\geq 48$ h hospitalisiert und antibiotisch vorbehandelt waren, sowie Kinder mit Dehydratation, Immundefizienz und Malignom, wurden ausgeschlossen [281].

Bei 25 Patienten mit CAP wurde eine positive und signifikante Korrelation von Copeptin mit der Aufenthaltslänge sowie Wechsel der antibiotischen Therapie gezeigt [282]. Bei Copeptin  $> 17,23$  pmol/L zeigte sich ein 24,75-fach erhöhtes Risiko für die Notwendigkeit eines Therapiewechsels. Copeptin  $> 27,39$  pmol/L hatte ein 36-fach erhöhtes Risiko für einen stationären Aufenthalt von mindestens 10 Tagen [282]. Ähnliche Korrelationen zeigten sich jedoch auch mit dem PSI Score [282].

Copeptin war bei 51 Pneumoniepatienten der einzige Biomarker, welcher bei Patienten mit schlechtem Kurzzeitoutcome signifikant erhöht war [266]. Bzgl. des kombinierten Endpunktes von ICU-Verlegung, Tod binnen 7 Tage oder klinischer Instabilität nach 72 Stunden war die AUROC 0,81. Ein Grenzwert von 35pmol/L zeigte eine Sensitivität von 78% und eine Spezifität von 79% [266]. Copeptin war hierbei im Ggs. zu anderen Studien Proadrenomedullin (MR-proADM), anderen Infektwerten sowie CRB-65 und PSI überlegen. Die Autoren betonen zudem die schlechte Genauigkeit beider Scores zur Vorhersage der Notwendigkeit einer ICU-Verlegung [266].

Bei 728 Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie (CAP) waren MR-proANP und Copeptin signifikant besser bzgl. Vorhersage des Kurzzeit (28d)- und Langzeitüberlebens (180d) als CRB-65, PCT, CRP und Leukozyten [276]. Der C-Index der ROC bzgl. 28-Tages-Überleben lag für Copeptin mit 0,78 im Mittel zwischen MR-proADM (0,85), MR-proANP (0,81) sowie CT-proET-1 (0,79) und CRB-65 (0,72) [276]. Bzgl. 180-Tages-Überleben lag er für Copeptin mit 0,73 etwas schlechter als für MR-proADM (0,78), MR-proANP (0,74) sowie und CT-proET-1 (0,76) [276]. Keiner der Biomarker konnte den Autoren nach jedoch den prognostischen Wert von MR-proADM bzgl. der Vorhersage der 180d-Mortalität noch weiter erhöhen [276]. Die Erhöhung der Laborwerte könnte den Autoren nach zugrundeliegenden oder vorbestehenden kardialen Erkrankungen oder einer septischen Kardiomyopathie geschuldet sein. Da Copeptin in vorherigen Studien jedoch unabhängig von chronischen Herzerkrankungen gewesen sei, gehen sie von bisher nicht diagnostizierten Erkrankungen unter akuter inflammatorischer Aktivierung aus [276].

545 Patienten mit Infektionen des unteren Respirationstraktes (373 mit ambulant erworbener Pneumonie (CAP), 60 mit exazerbierter COPD, 59 mit Bronchitis, 13 mit Asthmaexazerbation und 40 mit anderweitigen Atemwegserkrankungen) zeigten signifikant höhere Copeptinwerte als die gesunde Kontrollgruppe (25,3 pmol/L, (11,5 - 47,2) vs. 5,0 pmol/L (3,5 - 8,3),  $p < 0,001$ ) [270]. Ausschlußkriterien waren Cystische Fibrose, Lungentuberkulose, HAP und Immunsuppression, der follow up betrug 2 Wochen [270].

Bei Patienten mit CAP war Copeptin signifikant höher als bei Patienten mit Bronchitis oder exazerbierter COPD ( $p < 0,001$  bei beiden Vergleichen) [270]. Bei CAP zeigten sich die höchsten Werte, sie waren signifikant höher als bei den anderen Atemwegserkrankungen (30,5 (18,2 – 58,9) vs. 13,8 (6,2 – 25,9) pmol/L,  $p < 0,001$ ) [270]. Zur Differenzierung der CAP von anderen Atemwegserkrankungen zeigte sich eine AUROC von 0,73 (0,69 – 0,76) mit einem optimalen

cut off von 22,7 pmol/L bei einer Sensitivität von 66,5% und Spezifität von 68,7%. Zum Erreichen einer Sensitivität von 90% bei reduzierter Spezifität von 39% war ein cut off von 9 pmol/L notwendig [270]. Copeptin korrelierte mit der Schwere der Erkrankung nach dem pneumonia severity index (PSI) ( $p < 0,001$ ), bei Patienten mit Exitus letalis im Verlauf zeigten sich signifikant höhere Copeptinwerte bereits bei Aufnahme verglichen mit den Überlebenden (70,0 (28,8 – 149,0) vs. 24,3 (10,8 – 43,8) pmol/L,  $p < 0,001$ ) [270]. Die AUROC für Überleben bei allen Patienten war für Copeptin 0,75, somit überlegen in Vergleich zu CRP (AUROC 0,61,  $p = 0,01$ ), Leukozyten (AUROC 0,59,  $p = 0,01$ ) und PCT (AUROC 0,68,  $p = 0,21$ ) [270].

Copeptin korrelierte signifikant mit PCT ( $r = 0,57$ ,  $p < 0,001$ ), CRP ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,001$ ), Leukozyten ( $r = 0,28$ ,  $p < 0,001$ ), Natrium ( $r = -0,13$ ,  $p < 0,01$ ), Osmolalität ( $r = 0,26$ ,  $p < 0,001$ ) und Albumin ( $r = -0,29$ ,  $p < 0,001$ ), jedoch nicht mit dem systolischen Blutdruck. Eine Korrelation des PSI-Score fand sich mit Copeptin ( $p < 0,001$ ) und PCT ( $p < 0,001$ ), nicht jedoch mit CRP ( $p = 0,90$ ) oder Leukozyten ( $p = 0,08$ ) [270].

Zur Vorhersage der Mortalität zeigte sich ein Grenzwert für Copeptin bei 53 pmol/L mit einer Sensitivität von 58% und Spezifität von 80% geeignet. Bei 85 pmol/L fanden die Autoren eine Spezifität von 90% [270]. Die AUROC zur Vorhersage des Überlebens bei CAP war 0,68 (0,63 – 0,73), somit signifikant besser als die AUROC von PCT (0,57 (0,52 – 0,62),  $p = 0,047$ ) und CRP (AUROC 0,52 (0,47 – 0,58),  $p = 0,07$ ) und vergleichbar mit der AUROC des PSI-Score (0,74 (0,69 – 0,78),  $p = 0,29$ ) [270].

Bzgl. Therapieversagen bei CAP zeigten sich für Copeptin eine AUROC von 0,67 (0,62 – 0,72) und für den PSI-Score eine AUROC von 0,73 (0,68 – 0,78,  $p = 0,22$ ).

Copeptin war bei akuter Bronchitis und exazerbierter COPD signifikant höher als bei gesunden Kontrollen, jedoch zueinander nicht signifikant unterschiedlich (11,8 (6,1 – 25,3) pmol/L vs. 17,3 (8,5 – 28,5) pmol/L,  $P=0,19$ ). Zudem zeigten sich keine signifikanten Unterschiede nach Typ oder Schwere der Exazerbation einer COPD [270].

In einer Metastudie bei 3140 Patienten mit einer kumulativen Mortalität von 5,5% war diesbezüglich die gepoolte Sensitivität von Copeptin 67% (95%-KI, 0,60 - 0,74), die gepoolte Spezifität 80% (95% KI 0,78 - 0,81). Die AUROC war 0,71 (95% KI 0,67 - 0,75) und somit im unteren Mittelfeld der Vergleichsparameter (pro-Adrenomedullin (0,80), proANP (0,79), Cortisol (0,78), PCT (0,75), und CRP (0,62) [283].

Zusammenfassend besteht also ein guter diagnostischer Nutzen von Copeptin, wobei die Vergleichsgruppe meist aus Gesunden bestand. Dies erscheint zur Beurteilung des diagnostischen

Wertes in einer Notaufnahme nur bedingt geeignet. Ein Vergleich zeigt höhere Copeptinwerte bei Pneumonie als bei Bronchitis und COPD auf. Über den prognostischen Nutzen besteht große Einigkeit, wobei die Datenlage sich bei den meisten Untersuchungen eher auf die mittel- und langfristige Mortalität bezieht. Bzgl. der Kurzzeitmortalität, welche besonders wichtig zur Vermeidung von frühen Behandlungsfehlern sei, wurde in geringerem Umfang ebenfalls ein prognostischer Nutzen dargestellt. In der Metaanalyse zeigt sich der Nutzen von Copeptin im unteren Mittelfeld der Vergleichsparameter. Ein weiterer Nachteil der bestehenden Studien liegt in den teilweise kleinen untersuchten Kohorten, was aber durch die Metaanalyse ausgeglichen erscheint.

### **3.10. Pulmonalarterielle Hypertonie**

Copeptin ist bei pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) erhöht und hier unabhängig mit schlechtem Outcome assoziiert [25].

### **3.11. Cystische Fibrose**

Copeptin im Serum korrelierte bei 28 Kindern mit Cystischer Fibrose (13 stabile und 15 während pulmonaler Exazerbation) nicht mit Laborparametern, Lungenfunktion oder BMI, es war bei stabiler Erkrankung bei Mädchen höher als bei Jungen. Eine chronische bakterielle Besiedelung hatte laut den Autoren keinen Einfluß auf den Copeptinwert [284].

Es zeigte sich eine signifikante inverse Korrelation zu Shwachman-Kulczycki Score (Schwere der Erkrankung) ( $r_2 = -0,77$ ,  $p = 0,008$ ), Brasfield Score (radiologischer Befund) ( $r_2 = -0,5626$ ;  $p = 0,036$ ) sowie zur Lebensqualität (Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire-Revised) [284].

Copeptin im Serum war während Exazerbation ohne Erreichen der Signifikanz höher als bei stabiler Erkrankung, ebenso Copeptin im Sputum, welches jedoch einen Trend zu einem höheren Anstieg zeigte ( $405,11 \pm 261,31$  pg/mL vs.  $167,47 \pm 101,20$  pg/mL  $p = 0,13$ ), was den Autoren nach die kompartimentierte Inflammation widerspiegeln [284-286].

Die Autoren sehen in der bereits im Abschnitt COPD beschriebenen hypoxischen Downregulation des V1R [251] einen möglichen Pathomechanismus der Copeptinerhöhung bei schwerer CF, ebenso könne jedoch die chronische bakterielle Infektion die Copeptinerhöhung bedingen, welche bei Exazerbationen zunimmt [287] und die unter Exazerbation zunehmende Differenz erklären [284].

Ausschlusskriterien waren u.a. schwere Erkrankung und Glucocorticoidtherapie, den Autoren nach ist die Studie underpowered [284].

Die Datenlage zu dieser Erkrankung ist somit letztlich ungeklärt.

### **3.12. Synkope**

#### **3.12.1. Copeptinerhöhung bei Synkope**

Arterielle Hypotonie stellt über arterielle Barorezeptoren in Aortenbogen und Carotissinus einen wichtigen Stimulus der Vasopressinfreisetzung dar, ebenso wie osmotische Stimuli [20, 288, 289]. Vasopressin führt primär im Splanchnikusgebiet zur Vasokonstriktion und spielt daher eine wichtige Rolle bei der vasovagalen Synkope [290]. Bei dieser wurde ein Copeptinanstieg gezeigt [291], zudem bestünde hier auch ein diagnostischer Nutzen [292].

#### **3.12.2. Diagnostischer Wert von Copeptin**

Copeptin zeigte sich basal bei allen Patienten mit Synkope sowie den Kontrollgruppen normwertig [293]. Unter Orthostase zeigte sich bei gesunden Patienten kein Anstieg von Vasopressin [294].

Bei Patienten mit vasovagaler Synkope und gesunden Kontrollen war auch in einer weiteren Studie das initiale Copeptin bei allen Patienten vergleichbar. Unter Kipptischbelastung zeigte sich bei den Patienten mit vasovagaler Synkope in der Vorgeschichte auch bei unauffälligem Kipptischtest ein signifikanter Copeptinanstieg, jedoch nicht bei den gesunden Kontrollen [295]. Der Anstieg war bei den Patienten mit beeinträchtigter Vasokonstriktion unter Orthostase (10% Reduktion Unterarmblutfluß) deutlich ausgeprägter ( $111,6 \text{ pmol/L} \pm 63,5$ ). Synkopenpatienten mit adäquater Extremitätenvasokonstriktion stiegen auf  $29,5 \text{ pmol/L} \pm 51,3$ , Patienten mit Synkope in der Vorgeschichte und blandem Kipptischergebnis auf  $27,7 \text{ pmol/L} \pm 12,6$ . Gesunde Kontrollen stiegen auf  $8,3 \text{ pmol/L} \pm 2,9$  [295]. Auch wenn jeglicher anderweitige kardiovaskuläre Grund für eine potenzielle orthostatische Dysregulation und Synkope oder Hypotension bei Beginn der Kipptischuntersuchung ein Ausschlußkriterium waren, war Copeptin somit dem Kipptischversuch diagnostisch deutlich überlegen [295]. Zudem ist bei Blutabnahme bereits vor Synkope laut den Autoren der Copeptinanstieg nicht Folge der Synkope, sondern Zeichen der bevorstehenden vasovagalen Synkope, welche charakterisiert ist durch eine Aktivierung des vasopressinergen System während Orthostase, a.e. als physiologischer Versuch, vasodilatative Faktoren zu übersteuern [295].

Die Autoren diskutieren hierzu, ob trotz genügender Vasokonstriktion der Extremitäten eine ungenügende splanchnische Vasokonstriktion stattfindet, welche eine direktere Verbindung zur Vasopressinfreisetzung zeigt [296].

Die Unterschiede zu anderweitigen Studienergebnissen sehen die Autoren in dem variierenden Abstand zwischen Blutabnahme und orthostatischer Belastung begründet [292, 293, 295, 296]. Copeptin scheint im Rahmen der Synkopendiagnostik ein empfindlicher Parameter zu sein und ist nach genannten Ergebnissen in Kombination dem etablierten Kipptischversuch alleine überlegen.

### **3.13. Nierenerkrankungen und arterielle Hypertonie**

#### **3.13.1. Copeptinerhöhung bei Niereninsuffizienz, diagnostischer und prognostischer Nutzen**

Copeptin war bei chronischer Niereninsuffizienz erhöht und konnte bei Nierengesunden die Entwicklung einer Niereninsuffizienz vorhersagen [297-299]. Ebenso zeigte ADH prognostischen Wert bei Entstehung und Verschlechterung einer chronischen Niereninsuffizienz [299-307]. Auch bei der unselektierten Durchschnittsbevölkerung war Copeptin positiv assoziiert mit der Verschlechterung der Nierenfunktion [185, 303, 307]. Copeptin war zudem ein Prädiktor der Mortalität bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz [308].

Die Copeptin- und Vasopressin-clearance könnte bei Nierenfunktionsverschlechterung zwar beeinflusst werden, dies sei jedoch nicht der hauptsächliche Grund für den Copeptinanstieg bei Nierenfunktionsverschlechterung [297, 309].

Bei 16374 Patienten in 3 Kohorten (follow up 8,5, 16,5 und 11,3 Jahre) war die oberste Tertile von Copeptin signifikant und unabhängig assoziiert mit einem 49% höheren Risiko für Niereninsuffizienz Stadium 3 ( $p < 0,0001$ ), einem 64% höheren Risiko für eine Nierenfunktionsverschlechterung nach KDIGO ( $p < 0,0001$ ), einem 79% höherem Risiko für akutes Nierenversagen ( $p < 0,0001$ ) und einem um 24% erhöhten Risiko für das Auftreten einer Mikroalbuminurie ( $p = 0,008$ ) [307]. Die kumulative Inzidenz für eine Stadium 3 Niereninsuffizienz während des follow up lag in der unteren Tertile von Copeptin bei 6,8%, in der mittleren bei 8,3% und in der oberen bei 10,9%, dies blieb in der Cox Regression nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und basale eGFR unabhängig für die obere Tertile [307]. Die Inzidenz der Albuminurie lag in der unteren Copeptin-Tertile bei 7,5%, in der mittleren bei 7,2% und in der oberen bei 9,1%, wobei auch hier in der Cox Regression die obere Copeptintertile nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Blutdruck, eGFR und Einnahme von ACE-Hemmern sowie ARBs mit dem Auftreten von Albuminurie signifikant assoziiert blieb [307].

Nach multivariater Adjustierung (Geschlecht, BMI, Raucherstatus, eGFR, Diabetes, Blutdruck und antihypertensive Medikation) zeigte sich Copeptin unabhängig assoziiert mit der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz bei Subgruppen von 2 Kohorten (MPP, n 1/4 5158 und MDC-CC n 1/4 5162) (HR 1,46, 95%-KI 1,18 – 1,80,  $p < 0,001$  und HR 1,25, 95%-KI 1,02 – 1,54,  $p = 0,03$ ) [298]. Ein um 1 Standardabweichung erhöhtes Copeptin steigerte das Risiko für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz über den follow up von 8,7 und 19,6 Jahren kumulativ um 46%, für die Entwicklung einer anderweitigen Nierenerkrankung um 31% [298].

### **3.13.2. Copeptinerhöhung bei arterieller Hypertonie, diagnostischer und prognostischer Nutzen bzgl. Niereninsuffizienz**

Bei einigen Formen der Hypertonie hatten sich erhöhte Vasopressinspiegel gezeigt [310, 311], ebenso in einem Rattenmodell mit salzabhängiger Hypertonie [312].

Bei arterieller Hypertonie hatte Copeptin prognostischen Wert bzgl. der Entwicklung und des Progresses einer Niereninsuffizienz, wobei eine genaue Klärung des zugrundeliegenden Pathomechanismus noch aussteht [313].

### **3.13.3. Copeptinerhöhung bei Niereninsuffizienz nach Nierentransplantation und polyzystischen Nierenerkrankungen**

Copeptin ist mit dem Auftreten und der Verschlechterung einer chronischen Niereninsuffizienz nach Nierentransplantation und bei autosomal dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) assoziiert [300, 314-320], es zeigte eine Assoziation mit Nierenzysten [321] und mit steigender GFR und Albuminurie bei ADPKD [318, 320]. So zeigte sich bei 102 ADPKD-Patienten unabhängig von Alter, Geschlecht und Diuretikagebrauch eine Korrelation von Copeptin und Albumin im 24h-Sammelurin, der GFR sowie dem renalen Blutfluß [318]. Bei 200 Patienten ADPKD war Copeptin ein Prädiktor der Verschlechterung der GFR über median 8,5 Jahre [320, 322]. Auch ADH wurde als Marker für autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankungen dargestellt (PKD1 auf 16p13.3, PKD2 auf 4q21), es führe zur Produktion von cAMP, einem Wachstumsfaktor und Stimulator cystischer Formationen. Copeptin sei daher als Marker der raschen Progression bei ADPKD denkbar [322].

### **3.13.4. Schädigende Effekte von Vasopressin auf die Niere**

ADH zeigt in Studien direkte und indirekte schädigende Effekte.

Bei Nagetieren hatten sich unter chronischer Vasopressinexposition eine Hyperfiltration gezeigt [302], unter V2-Stimulation mit dDAVP Hypertonie, Hyperfiltration, gesteigerte Proteinurie, eine Steigerung der GFR [323] sowie des Ultrafiltrationskoeffizienten, zudem eine signifikante Nierenhypertrophie [324] und eine Verschlechterung der Nierenfunktion [325-327], ebenso unter Vasopressinexposition [327, 328]. Umgekehrt zeigten sich bei Brattleboro Ratten mit genetischer Vasopressindefizienz geringere Raten an diabetesinduzierter Hyperfiltration, Albuminurie und Nierenhypertrophie [327, 329], ebenso bei Ratten und Mäusen unter V2-Rezeptor-Blockade [306, 330, 331]. Auch eine erhöhte Wasseraufnahme zeigte protektive Effekte [325], wie weiter unten genauer dargestellt.

Dursten gefolgt von Gabe einer hypertonen Kochsalzinfusion erhöhte Copeptin, wobei eine fallende Serumosmolalität nach hypotoner Kochsalzinfusion oder reichlichem Trinken Copeptin signifikant erniedrigte [11, 14].

Bei Ratten mit chronischer Niereninsuffizienz verlangsamte eine Senkung des Vasopressinspiegels mittels erhöhter Wasseraufnahme den Abfall der GFR, die Proteinurie sowie den histologischen Nierenschaden [325, 332-334].

Erhöhte Wasseraufnahme war ebenso bei Patienten mit erhöhtem basalen Copeptin [335] und bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Stadium 3 mit fallenden Copeptinspiegeln assoziiert [336]. Auch bei gesunden Probanden konnte eine erhöhte Wasseraufnahme den Copeptinspiegel signifikant senken [335, 337]. Allerdings konnte eine Instruktion zu verstärktem Trinken in einer Studie bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Stadium 3 die Verschlechterung der Nierenfunktion binnen eines Jahres unterschiedlicher Ursache nicht signifikant verlangsamen. Die Teilnehmerzahl war jedoch beschränkt und in der Gruppe mit Instruktion zu erhöhter Wasseraufnahme zeigte sich nur ein geringer Anstieg des 24h-Urinvolumens sowie ein geringer Abfall des Copeptin [338]. Die Autoren führen dies auf eine zu geringe Probandenzahl zurück [338].

Eine Gabe von Tolvaptan über 36 Monate, einem V2-Rezeptor-Antagonisten, führte bei Patienten mit ADPKD zu einem geringeren Nierenwachstum, langsamerer Nierenfunktionsverschlechterung sowie seltenerem Auftreten von Komplikationen [301], Tolvaptan wird seit 2015 zur Therapie bei ADPKD empfohlen.

Die nephroprotektive Wirkung von ACE-Hemmern und Angiotensinrezeptorblockern könnte zudem in Teilen V2-Rezeptor-vermittelt sein [339].

Eine glomeruläre Hyperfiltration führe zu einem progredienten Nierenschaden durch intraglomeruläre Druckerhöhung [340], wobei der Interaktionspunkt mit Vasopressin noch nicht gänzlich geklärt sei [302]. Eine Reduktion des tubuloglomerulären feedbacks durch Reduktion des Natriumspiegels an der macula densa wird, wie im Verlauf erwähnt, zusätzlich diskutiert [302, 328, 339].

Da Dehydratation und steigende Plasmaosmolalität Stimuli für ADH sind, dessen Wirkung durch Vaptane am V2R blockiert werden kann, sei das Vasopressinerge System ein potenzielles therapeutisches Ziel zur Behandlung der Niereninsuffizienz [302, 332].

Bzgl. der vasopressininduzierten Steigerung der Albuminurie wurde eine Beteiligung des V2-Rezeptors und des RAAS gezeigt [328]. Der albuminurische Effekt beruhe auf einer Steigerung der Albuminleckage im Glomerulum, setze einen funktionalen V2-Rezeptor voraus und sei zumindest teilweise RAAS-mediiert [328].

Bei Ratten steigerte eine chronische dDAVP-Infusion (V2R selektiv [341]) die UAE signifikant und reversibel (4-6-fach), bei gesunden Menschen führte die akute dDAVP-Infusion zu einer Verdreifachung der Albuminexkretion ( $p = 0,01$ ) ohne Veränderung der Kreatinin- und b2-Mikroglobulinexkretion [328].

dDAVP habe ebenso bei Patienten mit zentralem und hereditärem nephrogenem Diabetes insipidus (AQP2-Mutationen (NDI-AQP2, ns3)) die UAE gesteigert, jedoch nicht bei Patienten mit hereditärem nephrogenem Diabetes insipidus bei V2-Rezeptormutationen (NDI-VPR2, ns10) [328]. Bei Ratten wurde unter Blockade des RAAS mittels ACE-Hemmern (ACEI) und ARB die dDAVP-induzierte Steigerung der Albuminexkretion um 50-70% reduziert, zudem zeigte sich keine Beeinflussung der Urinosmolalität oder des Urinvolumens [328]. dDAVP steigerte die UAE bei allen Patienten mit funktionalem V2R, unabhängig davon, ob sie den Urin konzentrieren konnten (CDI) oder nicht (NDI - AQP2) [328]. Die Diskordanz von UAE und b2-Mikroglobulinurie bei gesunden Menschen zeuge eher von einer dDAVP-induzierten Erhöhung des glomerulären Albuminlecks als von einer reduzierten tubulären Reabsorption [328]. Im Gegensatz zum mehrere Stunden andauernden antidiuretischen Effekt war die Steigerung der UAE transient [328]. Die Autoren gehen daher davon aus, daß die gesteigerte UAE nicht Folge der Urinkonzentration und deren physiochemischer Prozesse ist [328].

Die AT-1-Rezeptor-Blockade zeigte einen etwas schwächeren Anstieg der UAE als unter ACEI, ansonsten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zur Blockade durch ACEI. Die

Autoren folgern, daß die Steigerung der UAE V2R-mediirt sei bei Menschen und Ratten [328]. Jedoch sei der albuminurische Effekt von dDAVP indirekt, was auch andere Quellen vermuten [323], da keine mRNA des V2R am Glomerulum oder an proximalen Tubuli gefunden werden konnte [342], zudem unter Involvierung der intrarenalen RAAS als Effektkaskade mit Aktivierung tubulärer V2-Rezeptoren [328].

Diskutiert wird auch eine Verstärkung durch vasopressininduzierte Blutdruckschwankungen, so reagierten die Kurven von Blutdruck und Proteinurie bei Ratten mit chronischer Niereninsuffizienz gleichsinnig auf Vasopressingabe [325, 327, 328].

Bei gesunden Probanden zeigte sich die ersten 30 Minuten nach dDAVP-Infusion zunächst ein Abfall des arteriellen Mitteldrucks mit einem Reninanstieg [343], was den Autoren nach begründet sein könnte in einer extrarenalen V2-mediirten Vasodilatation [344], gefolgt von einem kompensatorischen Reninanstieg [343, 345] mit Normalisierung des Blutdrucks [328]. Auf den kurzzeitigen Reninanstieg folge ein Anstieg der Albuminurie [328]. Sowohl Reninanstieg, als auch der folgende Anstieg der Albuminurie blieben jedoch aus bei Patienten mit NDI-VPR2 (V2R-Mutation) [328]. Die Aktivierung des RAAS erhöhe bekannterweise die glomeruläre Albuminfiltration [346] und führe auch in Abwesenheit von Hypertonie zu erhöhter Albuminleckage [328, 347].

Die V2R-medierte Vasopressinwirkung betreffe GFR und Nierengewicht [323, 324] und V2R-vermittelt über das RAAS somit ebenso die glomeruläre Albuminleckage [328, 340]. Vasopressin erhöht zudem die ANP-Ausschüttung was die Albuminurie verstärken könnte [348], jedoch sei dies in der aktuellen Studie anhand des zeitlichen Verlaufs eher unwahrscheinlich [328].

Ein Abfall der Natriumkonzentration im Tubulus an der Makula densa könnte als Reaktion auf dDAVP oder Vasopressin, initiiert durch den vasopressinabhängigen Harnstoffanstieg in der Henleschleife, das tubuloglomeruläre Feedback inhibieren [302, 328, 339].

Bei Ratten resultiere eine größere Steigerung der UAE unter chronischer dDAVP-Infusion als nach single dose, woraus die Autoren eine progressive Verschlechterung unter prolongierter Hormonexposition folgern [328].

Vasopressin könne insbesondere in pathologischen Situationen unter gesteigerter Sekretion zu Albuminurie führen, was gleichsam bei Diabetes mellitus der Fall sei, insbesondere bei schlechter Einstellung, wobei eine AVP-Ausschüttung bei Ratten mit Streptozotizininduziertem oder genetischem Diabetes mellitus gezeigt worden war [328, 339].

### 3.13.5. Diagnostischer Nutzen von Copeptin bei polyurischen Syndromen und Hyponatriämie

Copeptin konnte sicher zwischen verschiedenen Entitäten des Polyurie-Polydipsie-Syndroms differenzieren [322]. Copeptin  $> 20$  pmol/L ohne vorheriges Dursten identifizierte Patienten mit nephrogem Diabetes insipidus [322]. Nach osmotischer Stimulation mit hypertoner Kochsalzinfusion oder nichtosmotischer Stimulation mittels Arginin konnte zwischen primärer Polydipsie und zentralem Diabetes insipidus unterschieden werden [322]. Bei Patienten mit Hyponatriämie identifizierten niedrige Copeptinspiegel in Kombination mit niedriger Urinolsmolalität eine primäre Polydipsie, jedoch sei eine Überlappung bei verschiedenen Ätiologien der Hyponatriämie zu beobachten, was den diagnostischen Wert etwas einschränke [322].

Die diagnostische Genauigkeit des Durstversuchs liege bei etwa 70%, bei der Fragestellung nach primärer Polydipsie nur bei 41% [260], da chronische Polyurie per se durch einen washout-Mechanismus [260, 349, 350] oder die Downregulation der renalen Aquaporin-2-Kanäle die renale Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigen könne [322, 351]. Patienten mit Vasopressindefizienz könnten den Urin bis zu fast normalen Werten konzentrieren [68, 322, 352]. Zudem zeigten sich Patienten mit erworbenem nephrogenem Diabetes insipidus (NDI) häufig nicht komplett resistent bzgl. ADH, so daß die klinischen Parameter einem zentralen Diabetes insipidus ähneln könnten [322]. Die diagnostischen Kriterien begründeten sich in einer einzigen Studie und seien nie in größerem Maßstab validiert worden [322]. ADH-Messungen führten jedoch auch nur in 38% zu der korrekten Diagnose, insbesondere zwischen partiellem zentralem Diabetes insipidus und primärer Polydipsie sei die Diskrimination schlecht [260, 322, 353].

Eine Pilotstudie untersuchte 2007 die hypoglykämieinduzierte Copeptinantwort zur Identifikation von Patienten mit komplettem zentralem Diabetes insipidus nach transphenoidaler Hypophysenoperation und zeigte einen guten diagnostischen Nutzen [76, 322]. In der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich eine starke Assoziation der postoperativen Copeptinwerte zur Entwicklung eines DI, bei Copeptin  $< 2,5$  pmol/L war der positive prädiktive Wert für DI 81% bei einer Spezifität von 97% [322].

Fenske et al. zeigten im Durstversuch eine gute Diskrimination zwischen komplettem NDI und CDI mittels Einmalmessung von Copeptin [322, 354]. Die Unterscheidung zwischen partiellem CDI und primärer Polydipsie sei komplexer gewesen, wobei sich eine Kombination von Copeptin mit dem Durstversuch beiden Einzeldiagnostika überlegen gezeigt hätte [322].

Bei 55 Patienten differenzierte ein basales Copeptin  $> 21,4$  pmol/L einen NDI von anderen Ätiologien mit einer Sensitivität und Spezifität von je 100% [322, 355]. Copeptin nach hypertoner Kochsalzinfusion  $> 4,9$  pmol/L differenzierte zudem zwischen Patienten mit partiellem zentralen

Diabetes insipidus von primärer Polydipsie mit einer Sensitivität von 94% und Spezifität von 84,4% [322].

Dieser Copeptin-cut-off wurde erneut in einer Multicenterstudie mit 156 Patienten mit Diabetes insipidus oder primärer Polydipsie bestätigt [322, 356]. Bei Copeptin > 4,9 pmol/L unter hypertoner Kochsalzinfusion ergab sich eine korrekte Diagnose in 97% der Fälle, dies war dem Durstversuch (77%) überlegen. So stimuliertes Copeptin konnte auch hier primäre Polydipsie von partiellem Diabetes insipidus zu 95% korrekt unterscheiden (Durstversuch 73%) [322].

Die Copeptin-Kochsalz-Ratio hingegen habe die diagnostische Genauigkeit des Durstversuchs nicht verbessert mit dem Resultat einer korrekten Diagnose nur in 44% [322].

Die Autoren schlagen folgende Diagnostik vor, welche jedoch für Dysfunktion des Osmorezeptors nicht validiert sei:

Basales Copeptin < 21,4 pmol/L	Kochsalzstimuliertes Copeptin < 4,9 pmol/L	kompletter oder partieller zentraler Diabetes insipidus
	Kochsalzstimuliertes Copeptin > 4,9 pmol/L	primäre Polydipsie
Basales Copeptin > 21,4 pmol/L		nephrogener Diabetes insipidus

Arginin ist ein bekannter Stimulator verschiedener Hypophysenhormone und sei zudem nebenwirkungärmer als Kochsalz [357-359]. Argininstimuliertes Copeptin mit dem Grenzwert 3,8 pmol/L 60 Minuten post infusionem sei bei Patienten mit primärer Polydipsie oder Diabetes insipidus ein akkurater Test, wobei in 93% eine korrekte Diagnose erzielt worden sei [322, 360]. Eine andere Studie mit 106 Patienten hingegen fand bei der Differenzierung der Hyponatriämie keinen diagnostischen Mehrwert, wobei allerdings anhand der Copeptin-Urinnatrium-Ratio zwischen SIAD und hämodynamisch bei Hypovolämie stimulierter ADH-Freisetzung unterschieden werden konnte [322, 361]. Bei 198 Patienten zeugte Copeptin > 84 pmol/L von hypovolämer Hyponatriämie, Copeptin < 3,9 pmol/L von primärer Polydipsie [322, 361]. 2014 beschrieben Fenske et al. 5 Sybtypen von SIAD-Patienten unter hypertoner Kochsalzinfusion mit seriellen Copeptinmessungen [322]. Bei Lungenkarzinom zeigte sich ein konstant hohes Copeptin, was als autonome extrahypothalamische ADH-Produktion interpretiert wurde [362-364]. Dies könnte von diagnostischem Wert sein [322]. Allerdings war der Copeptinlevel nicht höher als bei anderen Ätiologien des SIADH, abgesehen von einer Tendenz zu den höchsten Werten beim kleinzelligem Typ. Auch wurde ein fünfter nicht vorbekannter Subtyp gefunden, bei welchem sich ein Copeptinabfall unter Kochsalzinfusion zeigte [322].

Copeptin stellt sowohl in der gesunden Allgemeinbevölkerung als auch bei bereits bestehender Nierenerkrankung einen exzellenten diagnostischen und prognostischen Parameter dar, was in Studien mit hohen Fallzahlen gut dargelegt wurde. Gleiches gilt für Patienten mit Diabetes mellitus, zudem gibt es eine Studie über die Assoziation mit Niereninsuffizienz bei arterieller Hypertonie.

Vasopressin selbst zeigt auch schädigende Effekte, wobei der exakte Mechanismus nicht geklärt ist, wohl aber multifaktoriell zu sein scheint. Die nephroprotektive Wirkung von ACE-Hemmern und Angiotensinrezeptorblockern könnte teilweise V2R-mediiert sein, zudem wurde der schützende bzw. schädigende Effekt von Trinken, Vaptanen und Desmopressin untersucht.

Copeptin besitzt einen diagnostischen Nutzen bei SIADH sowie Polyurie-Polydipsie-Syndrom und kann den Durstversuch ergänzen.

### **3.13.6. Copeptinerhöhung bei mit Diabetes mellitus assoziierter Niereninsuffizienz**

Copeptin zeigte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2 eine Assoziation mit einer Nierenfunktionsverschlechterung unabhängig von Alter, Blutdruck, HbA1c und Dauer des Diabetes [315, 317] sowie mit dem Auftreten und der Verschlechterung einer chronischen Niereninsuffizienz bei Diabetes mellitus Typ 1 und 2 [315, 317, 365].

Bei Typ-2-Diabetikern waren die Vasopressinspiegel bei Albuminurie höher als bei Diabetikern ohne Albuminurie [366], es zeigte sich eine negative Assoziation mit der Nierenfunktion im Verlauf [314]. Das initiale Copeptin bei Erstdiagnose des Diabetes mellitus Typ 2 war ein Prädiktor für das Entwickeln einer diabetischen Nephropathie mit chronischer Niereninsuffizienz binnen 10 Jahren [316].

Als möglicher Pathomechanismus wird ein durch zu geringe Trinkmenge erhöhtes Vasopressin mit zudem Stimulation von ACTH und auch hier Cortisol in Erwägung gezogen [367].

### **3.13.7. Copeptinerhöhung bei Dialyse bzgl. weiterer diabetesbedingter Endpunkte**

In der deutschen Diabetes und Dialyse Studie von Patienten mit Hämodialyse war Copeptin mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse um Sinn von Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Mortalität assoziiert, bei Typ-2-Diabetikern auch mit Mortalität jeglicher Ursache [308].

### 3.14. Diabetes mellitus

#### 3.14.1. Wirkung von ADH und Copeptin auf den Metabolismus

Es wurde eine Assoziation von Copeptin zu Insulinresistenz, Glukoseintoleranz, und Dyslipidämie gezeigt [368-373]. Erhöhte Copeptinspiegel waren unabhängig assoziiert mit metabolischem Syndrom, Hyperinsulinämie [374] und unabhängig vom Körpergewicht mit arterieller Hypertonie, erhöhten Triglyceriden und einer gestörten Glukoseregulation [368, 369].

Der Grad der körperlichen Aktivität korrelierte in mehreren Studien zudem sowohl mit dem Copeptinspiegel als auch der Insulinresistenz invers [368, 369, 371].

Vasopressin führt bei Menschen und Nagetieren zu einem Anstieg der hepatischen Glukoneogenese und der Serumglukose [375-377]. Adipöse Ratten mit erhöhtem Vasopressinspiegel entwickelten eine Glukoseintoleranz, wobei eine Rezeptorblockade des V1aR die Glukosetoleranz verbessern konnte [41]. Studien bei Ratten und Menschen haben gezeigt, daß bei Diabetes mellitus V1a-Rezeptoren, jedoch nicht V2-Rezeptoren downreguliert sind [6]. Eine 3-wöchige Gabe eines V1a-Antagonisten induzierte einen leichten Abfall der Albuminurie bei Diabetikern [366].

Bei gesunden Männern zeigte eine ADH-Gabe keinen Einfluß auf den Insulinspiegel, erhöhte aber den Glukose- sowie Glukagonspiegel signifikant, was als möglicher mediiender Mechanismus diskutiert wird [377]. Vasopressin steigerte in anderen Studien jedoch die Insulin- und Glukagonsekretion sowie die hepatische Glykogenolyse und Glukoneogenese, wie im Abschnitt Lebererkrankungen bereits erwähnt [373, 378]. Erhöhte Copeptinspiegel sind assoziiert mit erhöhtem Cortisol [90, 379-381], was ebenfalls einen mediienden Mechanismus metabolischer Störungen wie Glukoseintoleranz und Insulinresistenz darstellen könnte [370, 373, 382, 383].

Bei 617 jungen Erwachsenen war Copeptin mit Insulinresistenz assoziiert, bei 351 Jugendlichen war dies nicht der Fall. Die Autoren folgern einen Einfluß des Heranwachsens und von psychologischem Streß auf die Assoziation zwischen Copeptin und Insulinresistenz [74]. Als mediienden Faktor halten auch diese Autoren zusätzlich zu direkten Einflüssen auf die Zielorgane [368, 373] eine Stimulation der corticotropen Achse für wahrscheinlich [373] mit der Folge eines dysmetabolen Status [74, 382].

In der Gruppe der Jugendlichen waren alle anthropometrischen, hämodynamischen, lipidologischen (außer LDL-C) und metabolischen Variablen negativ mit Copeptin assoziiert, jedoch nicht statistisch signifikant außer der BMI ( $p < 0,014$ ) [74]. Bei den jungen Erwachsenen hingegen

waren alle diese Variablen positiv assoziiert (außer HDL-C), statistisch signifikant Triglyceride, Glucose, Insulin. Nur in der Gruppe der jungen Erwachsenen waren Fitneß und Copeptin statistisch signifikant invers assoziiert [74].

Höhere Streßbelastung, hier mittels Depression Score gemessen, war mit höherem Copeptin assoziiert. Weiterhin nivellierte sich die Assoziation zwischen Depression und Insulinresistenz nach Adjustierung für Copeptin. Die Autoren sehen hierin einen starken Hinweis auf die Rolle von Copeptin als mediiendem Faktor und der Assoziation mit metabolischen Komponenten [384-386], wobei die durch AVP stimulierte corticotrope Achse involviert sein könnte [74, 373].

### **3.14.2. Prognostischer Wert von Copeptin**

Erhöhte Copeptinspiegel waren unabhängig assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Typ 2 Diabetes mellitus. Copeptin hatte bei Diabetes mellitus auch prognostischen Wert und war ein Prädiktor dessen Gesamtmortalität sowie dessen kardiovaskulärer Mortalität [185, 201, 322, 370, 371, 373, 374, 387-389].

Bei langjährigen Typ-1-Diabetikern war Copeptin mit dem Auftreten von Nierenversagen, ischämischer Herzerkrankung und Mortalität jeglicher Ursache assoziiert [317].

Bei 2 Kohorten (3098 und 1407 Patienten) von Typ 2 Diabetikern war Copeptin positiv assoziiert mit dem kombinierten Endpunkt Myokardinfarkt, koronare Revaskularisierungstherapie, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod über den follow up von median 5 Jahren. Die Assoziation blieb für die obere Tertile auch in der Cox-Analyse signifikant und von der eGFR unabhängig, wobei keine Korrelation zwischen Copeptin und eGFR gefunden werden konnte ( $p = 0,40$ ), ebenso zeigte sich keine Assoziation von Copeptin und Schlaganfällen und es konnte keine Interaktion zwischen der Einnahme von Ramipril oder Placebo und Copeptin dargestellt werden [390].

In der kardiovaskulären Kohorte der Malmö Diet und Cancer Studie war Copeptin mit dem Auftreten des kombinierten Endpunktes aus koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz und Tod bei Patienten mit Diabetes assoziiert, bei Patienten ohne bekannten Diabetes mellitus konnte dies nicht dargestellt werden [387].

In der British Regional Heart Study war Copeptin mit erhöhtem Risiko für Schlaganfall und kardiovaskulärer Mortalität bei älteren männlichen Diabetikern assoziiert, jedoch nicht, wenn

kein Diabetes mellitus vorlag. In dieser Studie fand sich kein signifikanter Zusammenhang mit KHK [391].

Die Copeptinspiegel bei metabolischen Störungen liegen deutlich niedriger als die Spiegel, welche bei kritisch kranken Patienten dargestellt worden sind [90, 392]. Männliche Diabetiker hatten - im Gegensatz zu kritisch kranken Männern [16] - in einer Studie höhere Copeptinkonzentrationen als Frauen [74].

Copeptin ist also bei Diabetes mellitus Typ 2 und auch Typ 1 ein sehr guter prognostischer Parameter bzgl. verschiedener Endpunkte, gibt jedoch auch in der gesunden Normalbevölkerung Hinweise auf die zukünftige Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu werden viele mediierende Faktoren diskutiert, hierunter auch die Interaktion mit mehreren weiteren Hormonsystemen.

### **3.15. Leberzirrhose und Virushepatitis**

Der Nutzen von Copeptin bei Leberzirrhose und Virushepatitis wurde ebenfalls untersucht.

Vasopressin stimuliert die Triglyceridsynthese in Hepatozyten bei Ratten [393], wobei Mäuse mit ausgeschaltetem V1a-Rezeptor in Vergleich zum Wildtyp erniedrigte Triglyceride zeigten [394].

Eine Reduktion des Vasopressinspiegels im Plasma durch vermehrte Flüssigkeitsaufnahme führte bei adipösen Ratten zu einer deutlichen Reduktion der Steatosis hepatis [41].

Den Autoren nach war erhöhtes Copeptin mit dem Vorliegen einer Leberzirrhose assoziiert, es könnte ein Surrogat der zirkulatorischen Dysfunktion darstellen [395] und somit auch einen prognostischen Parameter bei Lebererkrankungen [396].

Bei adipösen Patienten war Copeptin unabhängig mit dem Vorhandensein und der Schwere von NAFLD und NASH assoziiert [397]. Bei 60 adipösen Patienten, welche einer bariatrischen Operation zugeführt werden sollten, zeigten sich bei bioptischem Nachweis einer NAFLD (53%) signifikant höhere Copeptinwerte als bei sowohl den restlichen adipösen Patienten ohne sonographische Nachweisbarkeit einer NAFLD sowie auch bei normalgewichtigen Kontrollen [397]. Copeptin korrelierte positiv mit hepatischer makro- und mikrovesikulärer Steatose, lobulärer Inflammation und zeigte einen signifikanten Anstieg über die bioptischen Schweregrade einer NASH. Erhöhtes Copeptin sagte eine NASH mit einer odds ratio von 1,73 nach multivariater

Adjustierung nach Alter, Geschlecht, Nierenfunktion und Vorliegen eines Typ 2 Diabetes mellitus voraus [397].

Copeptin wurde als prognostischer Parameter bei Leberzirrhose dargestellt und war bei diesen Patienten mit Störungen der Hämodynamik assoziiert [398-400]. Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose zeigten zudem höhere Werte von Copeptin als Patienten mit noch kompensierter Zirrhose [395].

Bei 30 Patienten mit chronischer Hepatitis B und 17 gesunden Kontrollen wurden Zonulin und Copeptin im Serum als Parameter der Viruslast untersucht. Hier zeigten sich signifikant niedrigere Werte beider Parameter bei Hepatitis B in Vergleich zu den Kontrollen im Mann-Whitney-U-Test ( $p < 0,001$ ) [401]. Eine inverse Korrelation zeigte sich bei den Hepatitis-B-Subgruppen mit der Viruslast für beide Werte (Korrelationskoeffizient  $-0,042$ ,  $p < 0,05$ ) [401].

### **3.16. Malaria**

Copeptin war bei Malariapatienten mit moderater bis schwerer Hyponatriämie ( $< 131$  mmol/L) mit einem Median von  $18,5$  pmol/L höher als bei Patienten mit einem normwertigen Natrium (Median  $12,7$  pmol/L,  $p < 0,05$ ). Copeptin korrelierte mit CRP, zudem hätte sich bei 7 von 13 Patienten ein inadäquater ADH-Anstieg gezeigt, welcher allerdings mit erhöhter Körpertemperatur assoziiert war [77].

Hieraus ergibt sich zwar keine unmittelbare klinische Konsequenz, jedoch erscheint die Rolle von Copeptin bei Malaria durchaus weiter untersuchenswert.

### **3.17. Apoplex**

Copeptin ist ein Biomarker bei Apoplex [402-405], es korrelierte mit NIHSS, Größe der Läsion und Volumen einer intrakraniellen Blutung [141, 406-408].

Die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse sei die erste physiologisch meßbare Antwort auf eine zerebrale Ischämie, wobei Copeptin in einigen Studien hierbei ein starker und unabhängiger prognostischer Marker für das funktionelle Outcome, Schlaganfallasoziierte Infektionen sowie die Mortalität war [409-414]. So war Copeptin assoziiert mit der kardiovaskulären und sonstigen Mortalität bei chinesischen Patienten mit ischämischem Schlaganfall [415] sowie mit der Mortalität jeglicher Ursache bei Apoplexpatienten mit Niereninsuffizienz, jedoch nicht bei Patienten mit normaler Nierenfunktion in Deutschland [416].

Zwischen Copeptin und dem Auftreten eines Schlaganfalls konnte in manchen Studien allerdings keinerlei Zusammenhang gefunden werden [185, 387].

Der Grenzwert von 10 pmol/L zeigte für das Vorliegen eines ischämischen Apoplexes eine Sensitivität von 80% bei einer Spezifität von 44% (PPV 64%, NPV 63%), ein Grenzwert von 14 pmol/L eine Sensitivität von 55% bei einer Spezifität von 69% (PPV 69%, NPV 55%) [141]. Eine zuverlässige Differenzierung zwischen Apoplex, TIA und „stroke mimic“ gelinge mittels Copeptin nicht [141], einen Vorteil im untersuchten Patientenkollektiv biete Copeptin in dieser Studie diesbezüglich nicht [141]. Der Autor bemängelt die in anderen Studien beobachtete breite Streuung der Copeptinwerte um 9,5 pmol/L bei TIA [417] und bei ischämischem Schlaganfall (IQR 5,9 - 46,5 pmol/L) [141, 418], welche die Spezifität von Copeptin zur Schlaganfalldifferenzierung erheblich limitierten [141].

Bzgl. Infektfrüherkennung bei Schlaganfall zeigte Copeptin eine gute Performance.

Copeptin sowie PCT und MRproANP waren bei 573 Schlaganfallpatienten assoziiert mit dem Auftreten einer apoplexassoziierten Pneumonie und Tod binnen 3 Monaten, Copeptin und PCT waren unabhängige Prädiktoren der Pneumonie (Risikofaktoren und Laborwerte kombiniert AUROC 0,876), jedoch nur von geringem Zusatznutzen zu klinischen Parametern alleine (AUROC 0,837) [419]. Bzgl. Tod binnen 3 Monaten war keiner der Laborwerte unabhängig von bekannten Risikofaktoren. Zum funktionellen Outcome zeigte Copeptin eine moderate Korrelation, die höchsten Copeptinwerte fanden sich bei kardioembolischer Genese [419].

Auch in einer weiteren Studie waren Copeptin, CRP, Leukozyten und PCT bei 383 Patienten unabhängige und signifikante Prädiktoren bei der Früherkennung von Infekten nach Apoplex, wobei die Kombination der Laborwerte zusätzlich den Prädiktiven Wert erhöhte [420]. Die Autoren könnten jedoch nicht unterscheiden, ob Copeptin im Rahmen der frühen Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse den Infektstatus widerspiegeln oder die streßbedingte Suszeptibilität für Infektionen [420]. Beachtet werden muß, daß Leukozytose eines der Infektkriterien in der Studie war und somit sich selbst partiell vorhersagte, somit könnte der Prädiktive Wert von Copeptin relativ unterschätzt werden [420].

Variable	AUROC für Infektion	Variable	AUROC für Infektion
<b>Infektion (unabhängig von deren Art)</b>		<b>Harnwegsinfektion</b>	
Copeptin	0,75	Copeptin	0,71

Leukozyten	0,82	Leukozyten	0,83
CRP	0,74	CRP	0,74
<b>Pneumonie</b>		<b>andere Infektionen</b>	
Copeptin	0,86	Copeptin	0,75
Leukozyten	0,81	Leukozyten	0,84
CRP	0,8	CRP	0,74
Leukozyten, CRP und Copeptin kombi- niert	0,92		
Leukozyten, CRP und PCT kombiniert	0,9		

**Vorhersagewert verschiedener Laborparameter bzgl. unterschiedlicher Infektarten bei Apoplex [420]**

Copeptin scheint somit ein grundsätzlich bei Apoplex erhöhter Wert zu sein, wobei der diagnostische Nutzen unterschiedlich beurteilt wird und somit letztlich unklar bleibt. Ein prognostischer Nutzen bzgl. funktionellem Outcome wurde dargestellt, der Nutzen bzgl. des Endpunktes Mortalität wird unterschiedlich bewertet. Copeptin scheint apoplexassoziierte Infektionen zu erkennen, jedoch mit fraglichem Zusatznutzen gegenüber bekannten Risikoparametern.

### **3.18. Trauma**

Vasopressin korreliert mit der Streßantwort bei Trauma [421], wobei sich Copeptinerhöhungen bereits 20 Minuten nach einem relevanten Trauma zeigen [422]. Copeptin und Vasopressin korrelierten bei Patienten mit massivem Trauma mit dem systolischen Blutdruck [423] und bei Patienten mit hämorrhagischem Schock mit der Transfusionspflichtigkeit [424], in beiden Studien jedoch nicht mit der Mortalität.

Copeptin konnte bei Traumapatienten einen ISS>15 (Injury Severity Score [425]) gut vorhersagen (AUROC 0,819) und war Laktat deutlich überlegen in Bezug auf Vorhersage einer stationären Aufnahme, "major trauma" und Transfusion [426]. Kein Unterschied ergab sich bzgl. Aufnahme auf ICU, Notoperation und Mortalität, wobei letzteres den Autoren nach in der sehr geringen Sterberate begründet sein könnte [426]. Copeptin war in dieser Studie median 132 pmol/L (IQR 39,05 – 372,38 pmol/L), 12 pmol/L wurde als Grenzwert definiert [426].

Bei traumatischer zerebraler Verletzung hatte Copeptin in weiteren Studien prognostischen [427] sowie diagnostischen und prognostischen Wert [428].

### **3.19. Sepsis**

Bei den meisten Erkrankungen stellt Copeptin ein Surrogat für Vasopressin dar mit der Ausnahme von kritisch kranken Patienten und Patienten mit Sepsis, wo dies nicht letztendlich geklärt ist. Dieser mutmaßliche Unterschied wird diskutiert und am Ende des Kapitels der mögliche therapeutische Nutzen von Vasopressin bei diesen Patienten. Zudem werden Besonderheiten bei Kindern dargestellt

#### **3.19.1. Physiologie und Mechanismus der Vasopressinfreisetzung**

Copeptin und Vasopressin sind bei bakteriellen Infektionen und Fieber signifikant erhöht [12, 429].

Vasopressin steigt bereits in der Frühphase des septischen Schocks sowie unter experimenteller Endotoxämie an [288, 430-433].

Die endotoxingetriggerte Vasopressinfreisetzung erfolge unabhängig von dem Barorezeptorsignalweg oder osmotischen Stimuli [30]. Auch IL-1 [83, 119-124], IL-6 und TNF- $\alpha$  steigern die ADH-Ausschüttung, wie im Abschnitt Stimulation und Streß aufgeführt [31-33]. Beim septischen Schock ist dies von möglichem prognostischen Nutzen [434].

#### **3.19.2. Prognostischer Nutzen**

Auch Copeptin ist ein Prädiktor der Mortalität bei Infekten [154]. Bei 1740 Patienten mit Infekt war Copeptin bzgl. der 28-Tages-Mortalität sowohl CRB65 als auch CRP und PCT überlegen [322].

Copeptin steigt im Rahmen der Streßantwort bei Sepsis [435] und stellt bei Sepsis einen prognostischen Parameter dar [274]. Copeptin war bei 41 septischen Patienten positiv mit dem APACHE-2-Score assoziiert [435] und war ein signifikanter Prädiktor von Überleben und Mortalität bei Sepsis [67, 435], unabhängig von klinischen Scores [436].

Bei Sepsis ist Copeptin ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Schock [437]. Bereits am Aufnahmetag war es bei Patienten mit septischem Schock höher als bei Patienten mit einfacher Infektion, wobei in dieser Studie Vasopressin bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock nicht signifikant unterschiedlich war [159]. Der gleiche Autor zeigte auch einen Copeptinunterschied zwischen Sepsis und septischem Schock. In dieser zweiten Studie konnten eben-

falls keine Unterschiede von Vasopressin dargestellt werden [13]. Dies stellt die Frage, ob Copeptin in allen Situationen ein Surrogatparameter für ADH ist, oder ob es in manchen Situationen, insbesondere bei schwerer Sepsis, durch eine unterschiedliche Kinetik, hiervon abweicht. Copeptin ist bei septischem Schock bis zu 500-fach erhöht [67]. Bei septischem und hämorrhagischem Schock ist es zudem ein prognostischer Parameter [430].

### **3.19.3. Copeptin bei speziellen Kohorten**

Bei 461 Notaufnahmepatienten mit Sepsiszeichen war Copeptin mit dem Auftreten eines septischen Schocks und der Mortalität assoziiert [437].

Copeptin stieg bei Intensivpatienten schrittweise von SIRS über Sepsis, schwere Sepsis und septischem Schock an, zudem war in dieser Studie das mediane Copeptin bei Aufnahme auf Intensivstation bei im Verlauf versterbenden Patienten signifikant höher als bei Überlebenden [430].

Copeptin konnte bei 105 Patienten Sepsis von der Kontrollgruppe unterscheiden, PCT konnte zusätzlich schwere Sepsis von septischem Schock unterscheiden, die AUROC für Copeptin und PCT waren 0,845 und 0,861 [438]. Als Kontrollgruppe (15 mit gastrointestinaler Blutung und 26 mit V.a. SIRS nach Trauma, ACS oder LAE) [438] verwendeten die Autoren Patienten mit potenziell anderem Grund für eine Copeptinerhöhung.

Die 30-Tages-Mortalität stieg bei Copeptin  $> 23,2$  pmol/L an [438]. Das mediane Copeptin lag in der Kontrollgruppe (Blutung) bei 70,1 pmol/L (2,95 – 500,1), in der SIRS-Gruppe bei 5,2 pmol/L (1,25 – 117,8), in der Sepsis-Gruppe bei 34,2 pmol/L (7,9 – 220,1), in der Gruppe mit schwerer Sepsis bei 61,8 pmol/L (2,5 – 527,7) und bei Patienten mit septischem Schock bei 128,7 pmol/L (12,0 – 425,0), somit signifikant höher als bei Sepsis [438]. Ebenso war der Unterschied zwischen SIRS und Sepsis signifikant [438]. PCT konnte nicht sicher zwischen SIRS und gastrointestinale Blutung unterscheiden, jedoch innerhalb der Sepsisgruppen [438]. Hier waren die ROC-Kurven von PCT und Copeptin vergleichbar [438].

Insbesondere bei Kindern erscheint der diagnostische und prognostische Nutzen von Vasopressin und Copeptin nicht ausreichend geklärt.

Vasopressin zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Kindern mit Sepsis und septischem Schock sowie der Kontrollgruppe [439, 440].

Bei 11 Kindern zwischen 1 Woche und 15 Jahren mit septischem Schock waren die mittleren Vasopressinwerte signifikant niedriger ( $4,83 \pm 4,23$  pg/ml) als bei zuvor veröffentlichten Normalwerten ( $p < 0,01$ ) [440, 441].

18 Kinder mit septischem Schock, verursacht durch eine Meningokokkeninfektion, zeigten einen signifikant höheren Vasopressinmedian als 15 Kinder mit dieser Erkrankung ohne Schock ( $41,6$  ( $1,4 - 498,9$ ) vs.  $3,3$  pg/ml ( $1,6 - 63,8$ ),  $p = 0,001$ ) [439, 440].

Bei 18 Kindern mit septischem Schock und 20 mit Sepsis zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Vasopressinmedianen der beiden Gruppen ( $116$  vs.  $106$  pg/ml,  $p = 0,88$ ) [440, 442].

Copeptin war median bei Kindern mit früher Sepsis nicht signifikant unterschiedlich in Vergleich zu gesunden Kontrollen ( $35$  pmol/L (IQR  $8 - 212$ ) vs.  $21$  pmol/L (IQR  $5 - 324$ ),  $p = 0,56$ ) [93, 440], ebensowenig zwischen Kindern mit schwerer hämorrhagischer Dengue-Fieberinfektion und gesunden Kontrollen [440, 443].

Zwischen Vasopressin und dem Surrogat Copeptin scheinen insbesondere bei Sepsis teilweise Unterschiede zu bestehen.

Bei 136 Kindern mit septischem Schock, Sepsis und bei gesunden Kindern zeigten sich signifikante Unterschiede der Vasopressinmediane ( $60,9$  (IQR  $32,3 - 138,0$ ) vs.  $141,1$  ( $45,2 - 542$ ) vs.  $326$  ( $55,6 - 399$ ) pg/mL,  $p < 0,05$ ), jedoch kein Unterschied der Mediane der Copeptinwerte ( $1,2$  ( $0,8 - 1,8$ ) vs.  $1,5$  ( $1,0 - 2,2$ ) vs.  $0,9$  ( $0,8 - 1,2$ ) ng/mL,  $p = 0,14$ ) [440]. Die Autoren fanden zudem keine Korrelation zwischen ADH oder Copeptin und der Intensivstationsaufenthaltsdauer [440]. Sie sehen die abweichenden Ergebnisse zwischen Kindern und Erwachsenen bei Sepsis begründet in der besseren Erhaltung des vaskulären Tonus bei Kindern unabhängig von einer Vasopressinausschüttung. Auch sei darin evtl. der größere Vorteil einer Vasopressinsubstitution bei Erwachsenen in Vergleich zu Kindern begründet [440, 444].

#### **3.19.4. Verhältnis von Copeptin zu Vasopressin**

Wie gerade dargestellt, ist die Dynamik von Copeptin und Vasopressin insbesondere bei schwerer Sepsis nicht immer analog.

Das Copeptin/Vasopressin-Verhältnis soll unter anderem durch den Grad der Entzündung bestimmt werden [152]. Bei 41 Patienten nach erfolgter Viszeralchirurgie zeigte sich bei SIRS, SIRS mit Schock und auch bei operierten Patienten ohne Erfüllen der SIRS-Kriterien eine signifikante Korrelation der Werte von Copeptin und ADH ( $r = 0,76$ ,  $p < 0,001$ ) [445]. Ein Autor

zeigte in seinem Paper unterschiedliche Copeptinwerte zwischen einfacher Infektion und septischem Schock, in einem weiteren zwischen Sepsis und septischem Schock, wobei sich in beiden Untersuchungen keine Unterschiede der Vasopressinwerte zwischen Sepsis und septischem Schock darstellen ließen [13, 159]. Auch bei Kindern zeigten sich signifikante Unterschiede der Vasopressinmediane, jedoch nicht der Copeptinmediane zwischen gesunden Kontrollen, Sepsis und septischem Schock [440]. Dies ist divergent zu der analogen Dynamik von ADH und Copeptin bei Intensivpatienten [12, 14].

### **3.19.5. Physiologie und therapeutische Fragestellungen**

Vasopressin ist ein wichtiger Regulator des Gefäßtonus [446]. Es war bei Patienten mit schockbedingter arterieller Hypotonie niedrig [447-449]. Somit wurde eine Theorie der relativen Vasopressindefizienz bei Verlust des Gefäßtonus im vasodilatorischen Schock vermutet [450], wobei eine Dysfunktion des AVP-Systems postuliert wurde [451, 452]. Dies wurde, wie im entsprechenden Kapitel aufgeführt, wegen der fehlenden Korrelation zwischen AVP und hämodynamischen Parametern bei kritisch kranken Patienten auch dort vermutet [16].

Zeitweise wurde analog der Hydrocortisonsubstitution eine Vasopressinsubstitution im septischen Schock diskutiert [453-455], ebenso bei Kindern mit catecholaminresistentem Schock [456-458].

So induziere Sepsis eine globale endokrine Dysfunktion mit inadäquat niedrigem ADH, low ft3-Syndrom, reduzierter Cortisolantwort auf ACTH, Insulinresistenz und Hypoglykämie [459].

Im Frühstadium des septischen Schock stelle Hypotonie einen relevanten Stimulus der Vasopressinfreisetzung dar, was zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks beitrage [460]. Im septischen Schock erfolge der primäre Stimulus für die Vasopressinausschüttung hypotoniemediiert über Barorezeptoren [461]. Bereits ein Blutdruckabfall um 20 - 30% führe zu einer Vasopressinausschüttung, welche um ein mehrfaches höher liege als zur maximalen Antidiurese nötig [462]. Geringe Änderungen des Blutdrucks hätten jedoch kaum einen Effekt auf den Vasopressinspiegel [288]. Im Verlauf zeige sich mit Leerung der Copeptinspeicher ein rascher Copeptinabfall, was sich dann in Hypotonie spiegele [13]. Teilweise hätten bis zu 1/3 der Patienten mit septischem Schock eine Vasopressindefizienz gezeigt, insbesondere in der Spätphase der Erkrankung, wobei die Vasopressinkonzentration während eines Intensivstationsaufenthaltes stark variieren könne [433].

Vasopressinkonzentrationen  $> 10$  pg/ml führten zur vaskulären Tonussteigerung [463], in einigen Studien verbesserten Vasopressininfusionen mit Spiegelsteigerungen auf 150 – 250 pg/mL

den kardiozirkulatorischen Zustand im vasodilatatorischen Schock, wobei kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden konnte [48, 447, 464-466].

Die Vasopressinwerte bei septischem Schock zeigten sich signifikant niedriger als bei Patienten mit kardiogenem Schock [464].

Bei Sepsis ist Copeptin bei Erwachsenen den meisten Studien nach ein guter prognostischer Parameter, wobei auch über gegenteilige Ergebnisse berichtet wird. Bei Kindern ist der prognostische Wert letztlich unklar. Bei schwerer Sepsis sind Unterschiede in der Dynamik von Copeptin und ADH denkbar. Eine Vasopressinsubstitution hat sich bei Kindern nicht bewährt und wird bei Erwachsenen intensivpflichtigen Patienten aktuell nur als Einzelfallentscheidung erwogen, wobei der therapeutische Nutzen nicht letztlich geklärt erscheint.

### **3.20. Kritisch Kranke**

Die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse als Antwort auf biologischen Stress ist charakteristisch für kritisch Kranke [98]. Patienten mit postoperativen Komplikationen zeigen hohe Vasopressinwerte [467]. Sie waren bei Patienten auf Intensivstation signifikant höher als bei gesunden Kontrollen ( $11,9 \pm 20,6$  vs.  $0,92 \pm 0,38$  pg/mL  $p < 0,001$ ) [468].

Auch Copeptin war bei Intensivpatienten signifikant höher als bei Patienten auf Normalstation [468]. Es steigt bei kritisch Kranken und korreliert mit der Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung [274, 433, 447, 465, 469] sowie mit dem Outcome [470]. Copeptin korrelierte bei hämorrhagischem und septischem Schock unabhängig mit dem Überleben [430], wie im Kapitel Sepsis dargestellt.

Auch Vasopressin war bei Intensivpatienten mit hämodynamischer Dysfunktion höher als bei kritisch kranken Patienten mit noch normaler Hämodynamik ( $14,1 \pm 26$  vs.  $8,7 \pm 10,8$  pg/ mL  $p < 0,005$ ) [16].

#### **3.20.1. Mechanismus**

Während die vasokonstriktive Wirkung von Vasopressin bei gesunden Menschen bereits bei niedrigen Spiegeln besteht, zeigt sich dieser Effekt bei kritisch kranken Patienten jedoch selbst bei leicht supraphysiologischen Spiegeln nicht, tritt aber rasch bei 150-200-fach erhöhten Spiegeln auf, weshalb eine Rechtsverschiebung der Wirkungskurve mit Rezeptordownregulation im vasodilatatorischen Schock postuliert wird, was mit Erkenntnissen bei Katecholaminen verglichen wird [471, 472].

Als möglicher Mechanismus wird eine NO-vermittelte Hyposensitivität mit einer qualitativen sowie quantitativen Rezeptordownregulation [473], eine Beeinträchtigung des intrazellulären Inositol-Lipid-Metabolismus [474] sowie eine Störung des transmembranen Teilsignalwegs angeführt [475].

### 3.20.2. Verhältnis

Serum-Copeptin spiegelt in einigen Studien den Vasopressinspiegel sowohl bei gesunden als auch bei kritisch kranken Patienten wider [12, 14, 445], wobei, wie weiter oben dargelegt andere Studien eine Divergenz beispielsweise bei schwerer Sepsis nahelegen [13, 152, 440]. Dies könnte jedoch auch in der unterschiedlichen Plättchenbindung [42, 43], insbesondere bei kritisch kranken, oder der unterschiedlichen Elimination und Halbwertszeit [12, 66, 67, 69], insbesondere außerhalb eines Fließgleichgewichts, begründet sein.

Bei 239 kritisch Kranken war AVP 24h nach Aufnahme signifikant höher ( $11,9 \pm 20,6$  pg/mL) als bei 70 gesunden Kontrollen ( $0,92 \pm 0,38$  pg/mL,  $p < 0,001$ ) [16].

Vasopressin war bei Männern niedriger als bei Frauen ( $9,7 \pm 9,5$  vs.  $15,1 \pm 20,6$  pg/mL;  $p = 0,014$ ) [16] (im Gegensatz zu Copeptin in o.g. Studie bei Diabetes mellitus [74]). Patienten mit hämodynamischer Beeinträchtigung hatten ebenso höhere Werte ( $14,1 \pm 27,1$  vs.  $8,7 \pm 10,8$  pg/mL;  $p = 0,042$ ),

Zudem seien die AVP-Konzentrationen insbesondere nach Herzoperation signifikant höher als bei anderen kritischen Erkrankungen, jedoch bei Postkardiotomieschock nicht signifikant höher als nach Schock anderer Genese, was vergleichbar mit weiteren Studien über Patienten nach Herzoperation [449] und LVAD-Einsatz [16, 448] sei. Argenziano et al. hätten bei Postkardiotomieschock bei Herzindex  $> 2,5$  L/min/m<sup>2</sup> jedoch niedrigere AVP-Konzentrationen gefunden als bei Herzindex  $< 2,5$  L/min/m<sup>2</sup> ( $12 \pm 6,6$  pg/mL vs.  $29,3 \pm 15$ ) [449]. Diese Beziehung hätte in dieser Studie jedoch nicht nachvollzogen werden können [16].

Keine Korrelation wurde gefunden zu Alter, medizinischer Vorgeschichte, Auftreten von Schock, Vasopressoren- oder Inotropikabedarf, 28-Tages- Mortalität auf ICU oder “multiple organ dysfunction syndrome score” oder spezifischen hämodynamischen Parametern (HF, MAD; ZVD, systemische vaskuläre Resistenz, Herzschlagvolumen) [16]. Bei Patienten mit hämodynamischer Dysfunktion zeigte sich allerdings noch eine Korrelation zwischen ADH und der kardiovaskulären Funktion ( $p = 0,042$ ), welche bei Schock komplett verloren ging ( $p = 0,334$ ).

AVP korrelierte invers mit der Aufenthaltsdauer (Korrelationskoeffizient -0,222;  $p = 0,002$ ) [16], was von den Autoren als adäquate Streßreaktion gewertet wird, welche zu einer schnelleren Rekonvaleszenz führe oder sogar zu niedrigerer Mortalität [16]. Dies sei ebenso vereinbar mit einer anderen Studie, in welcher erhöhtes Vasopressin  $> 120$  pmol/L nach Reanimation ein deutlich besseres Überleben anzeigte [16, 431].

Analog sehen die Autoren in der fehlenden Korrelation mit einzelnen hämodynamischen Parametern die Dysfunktion des vasopressinergen Systems bei kritisch kranken Patienten bestätigt [16]. Es zeigte sich kein Unterschied von HF, ZVD, Schlagvolumen oder med. Kreislaufunterstützung zwischen Patienten mit relativer oder absoluter AVP-Defizienz im Vergleich zu Patienten mit adäquatem AVP-Anstieg [16].

Die Definition einer relativen AVP-Defizienz wurde gewählt, da eine vaskuläre Tonussteigerung bei Vasopressin  $> 10$  pg/mL gezeigt worden war [16, 463]. Bei 1,7% der Patienten zeige sich eine absolute AVP-Defizienz ( $< 0,83$  pg/mL), bei 13,4% eine relative (10 pg/mL und MAD  $< 70$  mmHg). Bei septischem Schock zeigte sich eine relative AVP-Defizienz bei 22,2%, bei Postkardiotomie-Schock in 15,4% und bei SIRS in 10% [16]. In der Kontrollgruppe (Blutspender) war AVP  $0,92 \pm 0,38$  pg/mL (95%-KI, 0,83 – 1,01 pg/mL) [16].

Die autonome Dysfunktion mit verlorenem Barorezeptorreflex [476], gesenkter endogener AVP-Produktion [477] und entleerten AVP-Speichern [469] könne die beobachtete Dysfunktion des vasopressinergen Systems hinreichend erklären [16].

Bei 218 kritisch kranken Patienten war das initiale Copeptin bei Aufnahme auf Intensivstation signifikant höher als bei 66 gesunden Kontrollen (median 46,4 pmol/L vs. 4,7 pmol/L) [478].

Weder Sepsis (median 45,9 pmol/L), die Krankheitsursache, das Vorliegen von Typ 2 Diabetes noch Adipositas hätten die Höhe von Copeptin signifikant beeinflusst. Es zeigte sich jedoch eine starke Assoziation mit der Krankheitsschwere, hier erfaßt mit dem APACHE-2-Score und Markern der Inflammation sowie den Nierenretentionsparametern (Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff) [478].

Patienten mit Diabetes mellitus, erhöhtem BMI und erhöhten Adipozytokinen (Resistin und Visfatin) zeigten einen nicht signifikanten Trend zu höheren Copeptinwerten [478].

Bei Patienten, welche im Verlauf dialysepflichtig wurden, war Copeptin bereits bei Aufnahme auf Intensivstation signifikant unterschiedlich (median 91,2 pmol/L vs. 33,9 pmol/L  $p < 0,001$ ) [478].

Copeptin korrelierte signifikant mit den Parametern der Gefäß- und Gewebsperfusion CT-proET-1, Dimethylarginine und NT-proCNP, weiterhin mit der Kurzzeitmortalität (medianes Copeptin 39,6 pmol/L bei Überlebenden vs. 75,8 pmol/L bei Verstorbenen,  $p = 0,007$ ), aber auch

mit der Mortalität über 3 Jahre (70,3 pmol/L vs. 38,1 pmol/L bei Langzeitüberlebenden,  $p = 0,003$ ) [478].

Die Autoren konkludieren, daß die Krankheitsentität, welche bei chronisch Kranken die Copeptinhöhe beeinflusse [20, 368], bei kritischer Krankheit keine relevante Rolle spiele, Copeptin hier jedoch eng korreliert sei mit der Krankheitschwere, Biomarkern des Nieren- und Leberversagens, des veränderten Metabolismus und der Gewebedurchblutung [478].

Bei 225 kritisch Kranken und 35 gesunden Kontrollen war Copeptin bei im Verlauf versterbenden Patienten signifikant höher als bei Überlebenden (77,6 IQR 30,7 – 179,3 pmol/L vs. 45,6 IQR 19,6 – 109,6 pmol/L;  $p = 0,025$ ) [479]. Patienten in der höchsten Copeptin-Tertile zeigten ein 2,4-faches Risiko zu versterben in Vergleich mit der untersten Tertile [479]. Copeptin sagte die 30-Tages-Mortalität jedoch nur bei internistischen Patienten vorher, nicht bei Intensivpatienten nach Kardiochirurgie [479].

Patienten mit kardiogenem Schock zeigten die höchsten Copeptinwerte (133,8 IQR 29,9 – 294,9 pmol/L) gefolgt von Patienten mit septischem Schock (96,1 IQR 27,9 – 124,1) und Sepsis (109,4 IQR 35,9 – 144,7 pmol/L) [479]. Eine Assoziation mit maschineller Beatmung hätte sich nicht gezeigt, Patienten mit Katecholaminbedarf zeigten höhere Copeptinwerte als Patienten ohne diesen (55,3 IQR 26,2 – 158,5 pmol/L vs. 42,8 IQR 18,5 – 95,1 pmol/L  $p = 0,029$ ) [479].

Somit scheinen Vasopressin und Copeptin bei kritisch kranken Patienten gute prognostische Parameter bzgl. intensivstationärer Aufnahme und Mortalität zu sein. Es scheint eine Korrelation zur Hämodynamik im Ganzen zu bestehen, jedoch nicht unbedingt zu einzelnen hämodynamischen Parametern. Bei kritisch Kranken scheint der Surrogatwert von Copeptin für ADH gesichert, mit Ausnahme der schweren Sepsis, wo die Datenlage unklar erscheint. Auch bzgl. der Unterscheidbarkeit von kardiogenem Schock und Schock anderer Ursache bestehen divergente Meinungen. Zudem wurde die Theorie der Vasopressindefizienz mit Rechtsverschiebung der ADH-Wirkungskurve und Rezeptordownregulation bei schwerster Erkrankung postuliert, wobei eine Vasopressinsubstitution nur als Einzelfallentscheidung durchgeführt wird. Interessanterweise wird vermutet, daß die Krankheitsentität bzgl. des Copeptinanstiegs bei schwerer Erkrankung zunehmend in den Hintergrund tritt und dieser Parameter zunehmend nur die Krankheitschwere widerspiegelt.

### **3.21. Reanimation**

Hohes Copeptin war ein signifikanter Prädiktor des Überlebens nach Herzstillstand [480], es war bei 134 komatösen reanimierten Patienten mit schlechtem kognitivem Outcome assoziiert [481]. Hohes Vasopressin  $> 120$  pmol/L hingegen zeigte in einer anderen Studie ein deutlich besseres Überleben nach Reanimation an [431], was andere Autoren, wie im Abschnitt Kritisch Kranke dargestellt, im Sinn einer ADH-Defizienz werten [16].

### **3.22. SARS-CoV-2**

COVID-19 ist eine Ende 2019 neu aufgetretene Erkrankung mit systemischem Befall. Da diese primär in der Notaufnahme diagnostiziert und erstversorgt wird, erfolgte, als unsere Studie bereits begonnen hatte, auch die Untersuchung dieses neuen Krankheitsbildes. Der Forschungsstand hierzu ist stark im Fluß und täglich erlangt die wissenschaftliche Gemeinschaft weitere Erkenntnisse, weshalb in der Literaturrecherche hierzu nur kurz eingegangen werden soll, da sich die Erkenntnisse von heute bereits nach wenigen Wochen ergänzt und ggf. auch überholt sein können.

#### **3.22.1. COVID-19-assoziierte Schädigungen**

Eine Häufung ischämischer Schlaganfälle unter COVID wird berichtet [482].

Auch Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen haben ein Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen einer COVID-19-Infektion [483].

Die Sterblichkeitsrate bei erhöhtem Troponin ohne vorbekannte kardiovaskuläre Erkrankungen lag in einer Studie unter COVID-19-Infektion bei 37% [484]. Nur 10/18 Patienten mit STEMI im EKG zeigten in einer Studie eine KHK [485].

Bei COVID-19-positiven STEMI-Patienten zeigten sich in Vergleich zu COVID-negativen Patienten mit STEMI ein höheres hs-Troponin T (1221 ng/L vs. 369 ng/L,  $p = 0,0028$ ) und höhere D-Dimere (1,86 mg/L vs. 0,52 mg/L,  $p = 0,0012$ ), zudem zeigte sich eine signifikant höhere Thrombuslast, häufigere Mehrgefäßthrombosen ( $p = 0,0003$ ) und In-Stent-Thrombosen ( $p = 0,04$ ) [486].

SARS-CoV-2 geht mit einem hohen Risiko für venöse Embolien einher [487-498], andere Autoren beschreiben arterielle sowie venöse Gerinnungsstörungen [493]. Die allgemeine Prävalenz einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) auf Intensivstation liegt bei 2,0 - 14,8% [499, 500], die Rate an LAE lag in einer Studie bei 6,1% [501], bei Influenzapatienten der Pandemie 2018/2019

bei 7,5% [501, 502]. Die Rate thrombembolischer Ereignisse unter SARS-CoV-2 liege um 58% [495].

Eine Metaanalyse aller Veröffentlichungen bis 1. Aug 2020 (23 Studien, 7178 Patienten) bzgl. COVID-19 assoziierter LAE zeigte eine Gesamtinzidenz der LAE auf Normalstation von 14,7% (95%-KI 9,9 – 21,3%,  $p < 0,0001$ ) und auf Intensivstation von 23,4% (95%-KI 16,7 – 31,8%,  $p < 0,0001$ ) [503].

Der Mechanismus thrombembolischer Ereignisse bei SARS-CoV-2 ist weiterhin unklar, diskutiert werden ein direkter Viruseinfluß, Cytokinsturm, Endothelitis und Endotheldysfunktion, Hypoxie und ggf. pharmakologische Interaktion [491, 493, 504, 505], eine Leberdysfunktion [506], erhöhte Antiphospholipid-AK [507], systemische Inflammation mit endothelialer sowie Plättchen- und Gerinnungsaktivierung [508], zudem werden Gefäßschäden bei viraler Infektion und Inflammation mit pathologischer Plättchenaktivierung durch Gefäßwand und Leukozyten, Faktor XIIa, vWF, Komplement und anderen Teilhabern der “Thromboinflammation“ diskutiert [509-517]. Auch wird die Endothelitis vermehrt als COVID-19-typischer Prozeß dargestellt [518]. Das pulmonale Shunting bei COVID ist assoziiert mit Vasodilatation und Endotheldysfunktion [519, 520], erhöhter Totraumventilation, vermutlich sekundär bei LAE, und thrombotischer Mikroangiopathie [520, 521]. Eine zusätzliche Triggerung des Gerinnungssystems erfolgt möglicherweise durch Hypoxie, ähnlich wie bei COPD und OSAS [522, 523], eine hypoxiebedingte Plättchenaktivierung könne vermutet werden [524]. In der Mehrzahl aller Todesfälle wird im Spätstadium eine allgemeine Gerinnungsaktivierung mit sekundärer Hyperfibrinolyse berichtet [525]. Tang et al. zeigten ebenso eine signifikante Koagulopathie versterbender Patienten in Vergleich zu überlebenden, teils mit Erfüllung der DIC-Kriterien [525].

Zudem bestehe ein erhöhtes Risiko thrombembolischer Ereignisse unter experimentellen Therapien (zB. Bevacizumab, bindet an VEGF, erhöhte Raten MI, Apoplex, TVT) [526, 527].

### **3.22.2. Diagnostische und prognostische Parameter bei SARS-CoV-2**

IL-6 könnte mit der Krankheitsschwere und dem procoagulantem Profil bei COVID-19 korrelieren [528]. Die COVID-19-Koagulopathie erscheint charakterisiert durch einen Anstieg von D-Dimer, Thrombozytopenie, verlängerte aPTT, mutmaßlich beeinflusst durch proinflammatorische Cytokine [490, 529-531].

D-Dimere zeigten eine Assoziation mit der Krankheitsschwere [532], D-Dimere  $> 1 \mu\text{g}/\text{mL}$  stellten ein Risiko für schlechtes Outcome dar [525, 533].

D-Dimere eigneten sich jedoch zur Lungenemboliediagnostik nur bedingt, da diese bei Infektionen und insbesondere typischerweise bei COVID-19 deutlich erhöht sind [534, 535].

Das mediane D-Dimer lag in einer Studie bei Vorliegen einer venösen Thrombembolie bei 2400 µg/L [536] in einer anderen Studie bei nicht selektierten COVID-Patienten hingegen bei 900 µg/L [534].

Bei 56 wegen SARS-CoV-2 invasiv beatmeten Patienten, von welchen 73% prophylaktisch und 13% therapeutisch antikoaguliert waren, zeigten sich kumulativ bei 46% der Patienten TVT, zu 50% proximal. Die D-Dimere waren zwar bei TVT signifikant höher, jedoch auch ohne Nachweis einer TVT deutlich erhöht (7,210 ng/ml IQR 3,770 - 13,550 ng/ml vs. 2,225 ng/ml IQR 1,195 - 3,630 ng/ml) [537].

Die D-Dimere waren in einer retrospektiven radiologischen Studie der Universität Strasbourg bei Vorliegen einer COVID-bedingten Lungenembolie (30% (23/106 Patienten, 95%-KI 22 - 40%)) tendenziell höher als bei einer COVID-19-Infektion alleine (median 6110 ± 4905 vs. 1920 ± 3674 µg/L,  $p < 0,001$ ) [538].

D-Dimere > 1500 ng/ml zeigten bzgl. TVT eine Sensitivität von 85% und Spezifität von 88,5% trotz grundsätzlicher D-Dimer-Erhöhung unter COVID-Infektion, jedoch erfolgte diese Studie mit einer geringen Probandenzahl, es erfolgte zudem keine Validierung [490].

D-Dimere > 2660 µg/L zeigten bzgl. LAE bei COVID-19-positiven Patienten eine Sensitivität von 100% (32/32, 95%-KI 88 - 100%) und eine Spezifität von 67% (49/74, 95%-KI 52 - 79%) [538].

Einige Studien untersuchen das erhöhte Risiko einer Lungenarterienembolie (LAE) unter COVID-19, wobei hier Copeptin ein diagnostischer oder prognostischer Parameter sein könnte, insbesondere bei der schlechten Eignung von D-Dimeren, welche per se unter Infekt und insbesondere bei Coronavirusinfektion regulär erhöht sind. Ob dies Korrelat des Infektes oder einer Koagulopathie ist, ist aktuell nicht klar.

Zur Früherkennung einer Lungenarterienembolie und auch einer Blutung unter Antikoagulation könnte gerade bei COVID-19 Copeptin ggf. gewinnbringend sein, ebenso zur frühzeitigen Risikoevaluation bzgl. Apoplex und Myokarditis/Myokardinfarkt.

## **II. Material und Methoden**

Patienten, welche die internistische Notaufnahme des LMU Klinikums Standort Innenstadt im Zeitraum von Frühling 2019 bis Sommer 2020 aufsuchen, werden in der Regel direkt bei Betreten, jedoch spätestens vor der Blutabnahme über die Studie schriftlich und mündlich aufgeklärt und nach ihrem Einverständnis gefragt, ggf. erfolgt hier eine Übersetzung durch Angehörige oder Mitarbeiter. Die Einverständniserklärung erfolgte schriftlich. Bei nicht einwilligungsfähigen Patienten erfolgt dies ggf. mit einem anwesenden oder telephonisch konsultierten Bevollmächtigten oder Betreuer. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) bewilligt.

Die Teilnahmebereitschaft bei aufklärungsfähigen und einwilligungsfähigen Patienten war sehr hoch, nur vereinzelt wünschten Patienten eine Teilnahme nicht. Je nach aktueller Belastung der Notaufnahme wurde zeitweise der Patienteneinschluß ausgesetzt. Eine Selektion nach Schwere der Erkrankung erfolgte nicht, es wurde versucht, soweit logistisch zu bewerkstelligen, alle sich vorstellenden Patienten einzuschließen. Eine Statistik zur Studienteilnahme wurde nicht erstellt.

### **1. Studienpopulation**

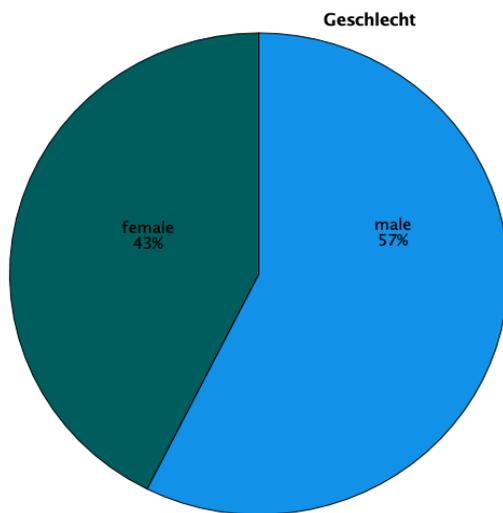
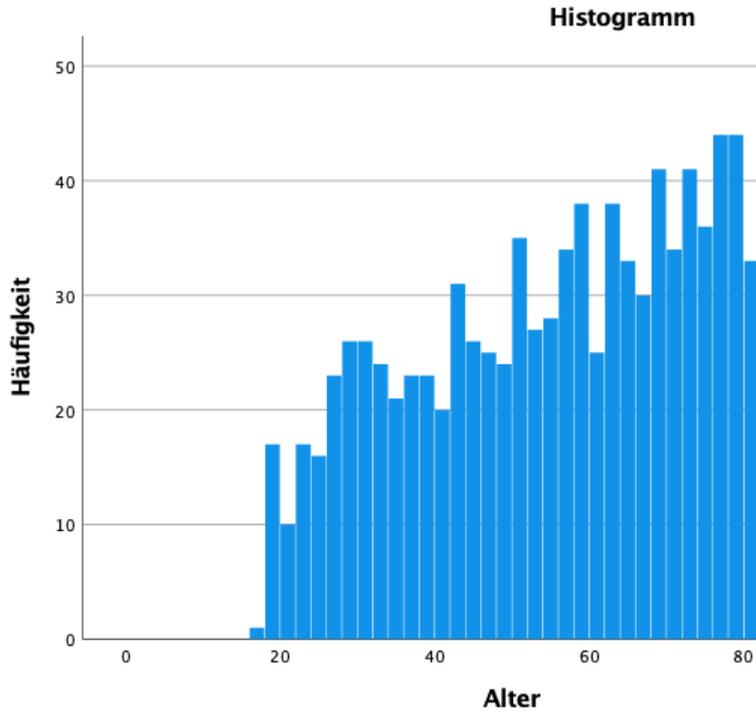
Es erfolgte der Einschluß von etwa 4500 Patienten, wobei aus Kapazitätsgründen zunächst die Serumproben der ersten 1069 Teilnehmer gemessen und ausgewertet wurden. Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion als Nebendiagnose, welche bei uns aus anderweitigem Grund behandelt wurden, wurden nicht eingeschlossen.

Die Subkohorte der an COVID-19 erkrankten Patienten hat eine Größe von 131 Patienten, von welchen 15 verstarben.

49 Studienteilnehmer verstarben insgesamt im Verlauf des Klinikaufenthaltes, dies entspricht 4,6%.

Alle Altersklassen zwischen 17 und 98 Jahren sind vertreten, wobei das Maximum der Altersverteilung bei 77 Jahren liegt. Der Mittelwert der Altersverteilung liegt bei 58,86 Jahren (Standardabweichung 20,14), der Median bei 61 Jahren.

Die Geschlechterverteilung liegt bei 57% Männern zu 43% Frauen.



Variablen	Gesamtko- horte, <b>n=1069</b>	Gruppe 1, 0-12 pmol/L, <b>n=537</b>	Gruppe 2, 12-20 pmol/L, <b>n=137</b>	Gruppe 3, 20-50 pmol/L, <b>n=178</b>	Gruppe 4, 50-100, pmol/L, <b>n=115</b>	Gruppe 5, >100 pmol/L, <b>n=102</b>
<b>Geschlecht</b>						
weiblich	454	274	39	58	43	40
männlich	612	262	98	118	72	62
Stationäre Aufnahme	695	273	93	143	98	88
Intensivpflichtigkeit	113	25	9	21	24	34
<b>Infektanamnese</b>	225	108	40	35	27	15
Fieber	90	33	18	14	17	8
Husten und Fieber	135	75	22	21	10	7
<b>Dyspnoe</b>	364	167	44	71	45	37

Ruhedyspnoe	120	60	14	24	11	11
Belastungsdyspnoe	244	107	30	47	34	26
Exitus letalis	49	3	2	8	16	20
<b>Beatmung jeglicher Art (NIV, Intubation, ECMO)</b>	73	11	6	15	15	26
Intubation	44	8	3	8	10	15
ECMO	4	0	1	1	1	1
Organversagen jeglicher Art	245	52	28	51	52	62
Blutung jeglicher Art	31	6	5	1	6	13
Sepsis jeglicher Art	39	4	5	4	11	15
<b>Myokardinfarkt</b>						
NSTEMI	30	4	5	8	5	8
STEMI	5	0	0	1	1	3
Pneumonie	189	79	26	25	29	30
Lungenödem	13	0	1	3	2	7
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	62	17	12	18	8	8
Lungenarterienembolie (LAE)	43	23	8	5	5	2
Influenza A	47	15	7	9	7	9
COVID-19	131	58	26	23	19	19

**Tabelle, Patientencharakteristika, absolute Häufigkeiten für kategoriale Variablen**

## 2. Datensammlung und statistische Analyse

Die Abnahme von Copeptin, ein Serumröhrchen mit maximal 4ml Vollblut, erfolgte im Rahmen der ersten Blutentnahme oder ggf. zeitnah im Verlauf einer weiteren anderweitig notwendigen Blutentnahme wie Blutkulturen, arterielle Blutgasanalyse oder eines Verlaufsparameters wie Troponin, Hämoglobin oder der Elektrolyte.

Bei Patienten, welche im Verlauf an der Studie doch nicht mehr teilnehmen wollten, wurden die betreffenden Proben ggf. entsorgt.

Die Blutproben wurden bis zum Abschluß der aktuellen Schicht bei Raumtemperatur in der Notaufnahme gelagert, unmittelbar danach zentrifugiert, aliquotiert und bei -32 Grad eingefroren. In diesem Schritt wurden die Patientendaten pseudonymisiert.

Ein Auftauen erfolgte erst zum Zeitpunkt der Messung, welche gesammelt durchgeführt wurde.

Die Patientendaten wurden im Krankenhausinformationssystem (KIS) nach Abschluß der Behandlung und nach Vorliegen der endgültigen Dokumente analysiert.

Diagnosen und das Auftreten von Endpunkten wurden der offiziellen schriftlichen ärztlichen Dokumentation entnommen, in der Regel dem endgültigen Entlaßbrief. Die Codierung entsprach in der Regel den Kriterien des ICD-10, wobei geringe Abweichungen hiervon in Einzelfällen

nicht ausgeschlossen werden können. Es erfolgte keine Nachvalidierung in jedem einzelnen Fall, außer eine Diagnose erschien nicht plausibel oder Laborparameter legten eine nicht aufgeführte Diagnose im Rahmen der Auswertung nahe (beispielsweise eine deutliche Kreatinindynamik, aus welcher auf ein Nierenversagen geschlossen werden konnte).

Ggf. wurden auch weitere Dokumente wie radiologische Befunde, Verlegungs- oder Intensivstationsbriefe miteinbezogen. Zusätzliche Fragebögen fanden keine Verwendung, auch die Anamnese wurde der schriftlichen Dokumentation der behandelnden Ärzte entnommen.

Statistische Methoden umfassen insbesondere Lineare Regression, T-Test und ROC-Analyse.

Dies erfolgte mittels einer Exceltabelle, die statistische Auswertung wurde mittels SPSS Version 27 und Version 28 für MacOS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

### **3. Endpunkte**

Endpunkte wurden vor Beginn der Auswertung festgelegt und umfaßten als klinisch relevant empfundene oder allgemein akzeptierte Ereignisse wie Tod, Beatmung bzw. unterschiedliche Lungenersatzverfahren, Intensivpflichtigkeit des Patienten, unterschiedliche Arten von Organversagen, Blutung, Sepsis, stationäre Aufnahme und die Diagnose verschiedener Erkrankungen wie Myokardinfarkt, Pneumonie, COPD, Lungenarterienembolie, Lungenödem und Influenza. Der Endpunkt Erkrankung mit SARS-CoV-2 wurde als einziger bei bereits laufender Studie nachgereicht. Aus diesem Grund und wegen der Neuartigkeit dieser Erkrankung wurde COVID-19 ein eigenes Kapitel gewidmet.

Wo es sinnvoll erschien, erfolgte ein Vergleich des diagnostischen und prognostischen Nutzens von Copeptin mit bereits etablierten Laborparametern wie high sensitive Troponin, CRP, Interleukin 6 oder den D-Dimeren. Diese Werte wurden ebenfalls aus dem KIS bezogen und ausschließlich aus nicht studienbezogener anderweitiger ärztlicher Indikation bestimmt.

Der Copeptinwert lag erst nach Abschluß der Behandlung des Patienten vor und war den behandelnden Ärzten nicht bekannt.

### **4. Messung des Serum-Copeptin-Spiegels mittels Kryptor [75]**

Nach Einverständnis des Patienten, ggf. des Bevollmächtigten oder gesetzlichen Betreuers erfolgte die Abnahme von 1-4 ml Serum, in Einzelfällen Heparin-Plasma im Rahmen der initialen Blutabnahme in der Notaufnahme, ggf. im Rahmen einer Verlaufskontrolle binnen der ersten Stunden in Notaufnahme oder Station. In einigen Fällen wie bei später Einverständnisabgabe,

falls nicht genügend Blut gewonnen werden konnte oder der Patient einer dringlichen Untersuchung rasch zugeführt werden mußte, wurde auf die gekühlt gelagerte Serumrückstellprobe der ersten Blutentnahme aus unserem Zentrallabor zurückgegriffen. Das Serum wurde innerhalb der ersten 24 Stunden nach Abnahme zentrifugiert, aliquotiert und bei  $-30^{\circ}\text{C}$  eingefroren. Ein Auftauen erfolgte lediglich zur späteren Messung. Copeptin wurde auf dem Thermo Scientific B.R.A.H.M.S proAVP ultrasensitive Kryptor Assay gemessen, welcher das C-terminale Vorläuferfragment von Vasopressin (AVP oder ADH), Copeptin, mißt. Das Probenvolumen beträgt  $50\mu\text{l}$ , das Ergebnis wird in  $\text{pmol/L}$  ausgegeben (Umrechnungsfaktor  $1\text{ pmol/L} = 4,02\text{ pg/mL}$ ), der direkte Meßbereich beträgt  $0,7\text{-}500\text{ pmol/L}$ , der Meßbereich mit automatischer Verdünnung  $0,7\text{-}2000\text{ pmol/L}$ . Eine Verarbeitung ist möglich von Serum, EDTA-Plasma und Heparin-Plasma. Die Stabilität der Kalibrierung beträgt 15 Tage, diese erfolgte nach Herstellervorgabe. Ikterische, hämolytische oder hyperlipämische Proben, trübe Proben oder Proben, die Fibrin enthalten, werden nach Herstellerangabe vom Gerät automatisch erkannt und entsprechend gekennzeichnet. Erfolgt die Bestimmung innerhalb von 24 Stunden nach Blutabnahme, empfiehlt der Hersteller die Lagerung der Proben bei  $2\text{-}8^{\circ}\text{C}$ , andernfalls die Lagerung bei mindestens  $-20^{\circ}\text{C}$ . Zudem ist laut Hersteller ein bis dreimaliges Auftauen und Wiedereinfrieren der Probe zulässig. Alle Grenzbereiche wurden eingehalten, die Probenlagerung erfolgte größtenteils in Gerätenähe, andernfalls erfolgte der Probentransport innerhalb der Universität temperaturkontrolliert auf Trockeneis.

Der Hersteller gibt für sein Gerät einen anhand der Testpopulation von 297 gesunden Kontrollen einen Medianwert von  $3,9\text{ pmol/L}$  für beide Geschlechter an und empfiehlt zum Ausschluß Myokardinfarkt einen Grenzwert von  $10\text{ pmol/L}$ , einen Grenzwert von  $21,4\text{ pmol/L}$  bzgl. Diabetes insipidus renalis und einen Grenzwert von  $4,9\text{ pmol/L}$  im Durstversuch bzgl. primärer Polydipsie.

Die Erfassungsgrenze des Assays liegt nach Herstellerangabe bei  $0,41\text{ pmol/L}$ , die Nachweisgrenze bei  $0,69\text{ pmol/L}$ , die funktionelle Assaysensitivität liegt bei  $1,59\text{ pmol/L}$  für die Nachweisgrenze, die Bestimmungsgrenze mit einem Gesamtfehler von 40% liegt bei  $2,7\text{ pmol/L}$  für die Nachweisgrenze. Bei hochkonzentrierten Proben ergab sich für die Verdünnung eine Wiederfindungsrate von 80-120%, bis  $2000\text{ pmol/L}$  zeigte sich kein high-dose-hook Effekt. Der Inter-Assay Variationskoeffizient lag laut Hersteller zwischen 17,5% bei  $2,12\text{ pmol/L}$ , 4,7% bei  $45,9\text{ pmol/L}$  und 5,9% bei  $2271\text{ pmol/L}$ .

**Osmolalitätstabelle: Copeptinwerte gemäß normaler Plasmaosmolalität:**

Osmolalität (mosmol/kg)	Copeptin ( pmol/L)
270-280	0,81-11,6
281-285	1,0-13,7
286-290	1,5-15,3
291-295	2,3-24,5
296-300	2,4-28,2

### III. Ergebnisse

Zunächst seien zur Orientierung die Copeptinbereiche dargelegt für unsere Gesamtkohorte, nach einzelnen Symptomkomplexen / Anamnesekohorten und dann bei verschiedenen Krankheitsbildern geordnet.

Danach werden die Copeptinbereiche für die Endpunkte stationäre Aufnahme, Organversagen, Blutung und Tod in der Gesamtkohorte aller Patienten dargestellt.

Als nächstes wird die Copeptinverteilung bei verschiedenen Arten des Organversagens und verschiedenen Arten der Sepsis nach Schwere geordnet dargestellt.

Folgend wird die Korrelation von Copeptin mit der Aufenthaltsdauer und der Dauer einer Intensivpflichtigkeit geprüft, zunächst bei allen Patienten, danach bei Patienten mit unterschiedlichen Beschwerdekombinationen in verschiedenen Anamnesegruppen.

Zudem wird die Korrelation von Copeptin mit etablierten Infektparametern untersucht wie Leukozyten, CRP und PCT. Die Korrelation von Copeptin mit Troponin und D-Dimeren wird erst im Kapitel Lungenarterienembolie und Myokardinfarkt besprochen.

Im folgenden Kapitel soll der Aufbau unserer Ergebnisdarstellung dem der Literaturrecherche entsprechen und den üblichen Ablauf in einer Notaufnahme nachvollziehen. Die Endpunkte Tod, Beatmung bzw. unterschiedliche Lungenersatzverfahren, Intensivpflichtigkeit des Patienten, unterschiedliche Arten von Organversagen, Blutung, Sepsis, stationäre Aufnahme zur Darstellung des prognostischen Wertes von Copeptin werden mittels T-Test und ROC-Analyse untersucht. Zunächst geschieht dies bei noch nicht feststehender Hauptdiagnose nach Beschwerdesymptomatik in verschiedenen Anamnesekohorten geordnet. Dies entspricht dem ersten Schritt in der Notaufnahme, bei welchem dem behandelnden Arzt noch keine weitreichenden Untersuchungsergebnisse vorliegen, er aber bereits Schwere der Erkrankung abschätzen möchte. In diesem Kapitel stellen auch verschiedene Krankheiten einen Endpunkt bei nur bekannter Diagnose dar.

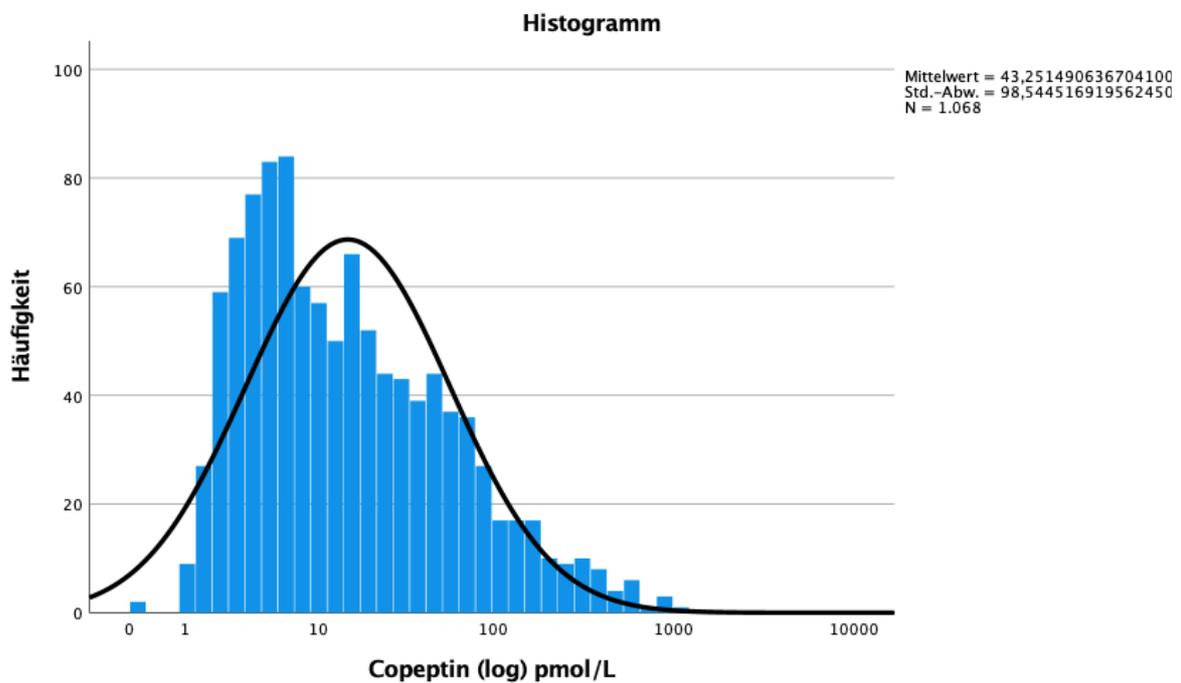
Im nächsten Abschnitt wird die Behandlung unter nun feststehender Arbeitsdiagnose nachvollzogen. Bei somit bekannter Krankheitsentität wird der prognostische Nutzen von Copeptin für gerade genannte Endpunkte untersucht.

Das Kapitel COVID-19 stellt wegen der Aktualität und Neuartigkeit der Erkrankung einen eigenen Abschnitt dar, wobei hier analog zunächst der diagnostische Nutzen untersucht wird, auch in Vergleich zu anderen pulmonalen Erkrankungen, hieraufhin wird der prognostische Nutzen

bzgl. der Endpunkte Stationäre Aufnahme, Organversagen, Intensivpflichtigkeit, Lungenarterienembolie, Intubation, ECMO, Beatmung, Tod untersucht. Dies geschieht auch in Vergleich zu anderen klinischen und Laborparametern.

### 1. Copeptinbereiche und -verteilung in der Gesamtkohorte

Copeptin lag in unserer Gesamtpopulation zwischen einem Spiegel von 0,983 pmol/L bei einem Patienten mit Hypophyseninsuffizienz und 1028 pmol/L. Der Mittelwert lag bei 43,25 pmol/L mit einer Standardabweichung von 98,54, der Median lag bei 11,83 pmol/L.



Verteilungskurve Copeptin-Werte

Perzentile	10	2,69900000
	20	3,93740000
	25	4,62325000
	30	5,41790000
	40	7,62040000
	50	11,8250000
	60	17,6160000
	70	29,0310000
	75	38,3650000
	80	50,4560000
	90	96,4210000

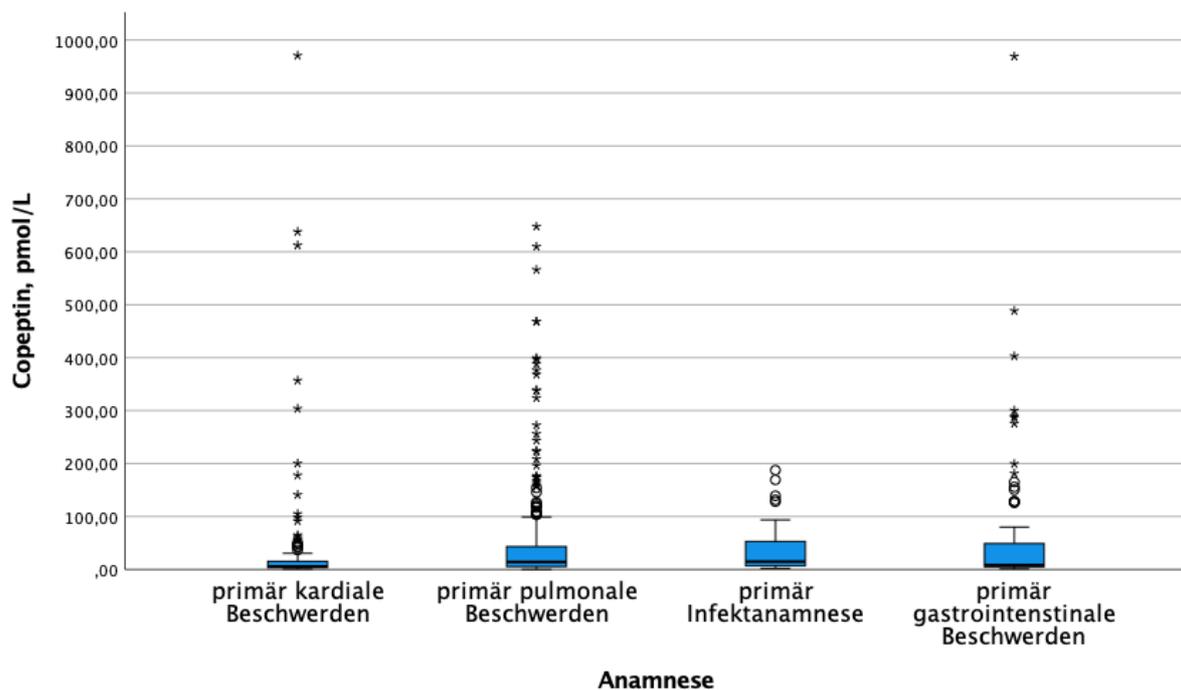
Copeptin-Werte nach Perzentilen (pmol/L)

## 1.1. Patienten ohne Betrachtung der SARS-CoV-2 positiven Patienten

Zunächst wurden die Copeptinbereiche und -mittelwerte aller Patienten unter Ausklammerung der SARS-CoV-2-Patienten untersucht, aufgeteilt nach primärem Beschwerdebild, Krankheitsentität und grobem Verlauf (Entlassung aus der Notaufnahme, stationäre Aufnahme und Tod).

## 1.2. Copeptinbereiche nach Anamnese bzw. Symptomkomplex

Nach Anamnese bzw. bei Vorstellung in der Notaufnahme führender Beschwerdesymptomatik betrachtet zeigten Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden die höchsten Copeptinwerte gefolgt von Patienten mit primär pulmonalen Beschwerden. Patienten mit einer Infektanamnese oder kardialen Beschwerden zeigten die niedrigsten Mittelwerte. Im T-Test zeigte sich ein Trend zu höheren Copeptinwerten bei primär gastrointestinalen Beschwerden in Vergleich zu Patienten mit primär Infektanamnese (Signifikanzniveau bds. 0,093), zudem zu kardialen Beschwerden (Signifikanzniveau 0,108).



Copeptinbereiche nach primärem Beschwerdebild

Art der Beschwerden	primär kardiale Beschwerden	primär pulmonale Beschwerden	primär Infektanamnese	primär gastrointestinale Beschwerden
Anzahl Patienten	160	451	67	100
Copeptin Mittelwert	33,21	42,11	34,9	58,14

95%-KI	16,00 - 50,42	34,55 - 49,68	24,61 - 45,18	32,86 - 83,42
Median	5,93	14,12	14,8	8,19
Varianz	12146,95	6687,49	1778,07	16235,21
Standardabweichung	110,21	81,78	42,17	127,42
Interquartilsbereich	12,47	37,89	48,31	45,26

#### **Copeptinwerte nach primärem Beschwerdebild**

### **1.3. Copeptinbereiche nach Diagnosegruppen**

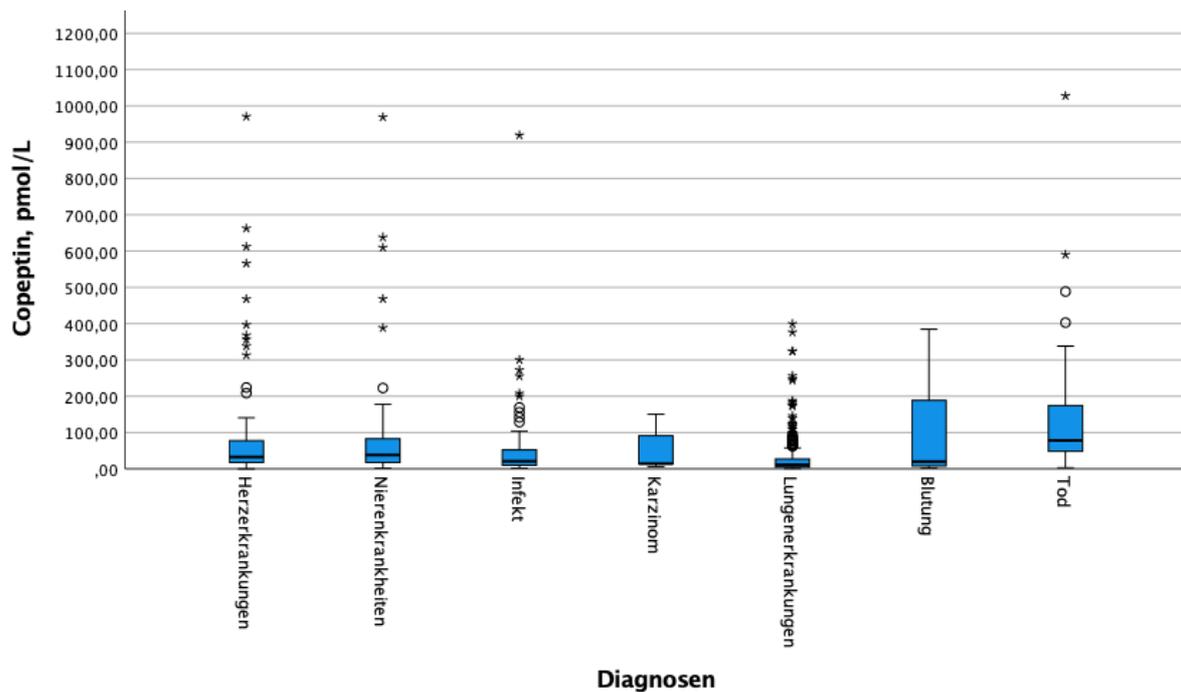
Nach Hauptdiagnosegruppen unterschieden war Copeptin im Mittel am höchsten bei Patienten mit kardialer Erkrankung. Hier zeigt sich die Divergenz zu den anamnestisch geäußerten Beschwerden, wie im Vorabschnitt dargestellt, wo gastrointestinale Beschwerden die höchsten Werte zeigten. Es folgen Blutung und Nierenerkrankungen. Infekte und maligne Erkrankungen lagen im Mittelfeld. Den niedrigsten Copeptinmittelwert zeigten pulmonale Erkrankungen. Patienten, welche verstarben, hatten ohne Betrachtung der Ursache den höchsten Mittelwert.

Im T-Test lag der Copeptinmittelwert bei kardialer Erkrankung signifikant höher als bei Infektdiagnose (112,6 vs. 57,55 pmol/L; Signifikanz 0,043) und pulmonaler Erkrankung (112,6 vs. 29,89 pmol/L; Signifikanz 0,001). Er war im T-Test jedoch nicht signifikant unterschiedlich zu Nierenerkrankungen, Blutungen oder malignen Erkrankungen (Signifikanz 0,247, 0,723 und 0,506).

Nierenerkrankungen lagen ebenfalls signifikant höher als pulmonale Erkrankungen (82,37 vs. 29,89 pmol/L; Signifikanz 0,001), der Mittelwert war jedoch nicht signifikant höher als bei Infekten (Signifikanz 0,207).

Der Mittelwert bei Blutung unterschied sich nicht signifikant von den Copeptinmittelwerten bei Infekt und pulmonalen Erkrankungen (Signifikanzniveau im T-Test 0,404 und 0,169).

Bei Exitus letalis jeglicher Ursache während des Aufenthaltes war der Copeptinmittelwert (188,36 pmol/L) im T-Test signifikant höher als bei Nierenerkrankungen (Signifikanzniveau 0,043, Mittelwert 82,37 pmol/L), Infekten (Signifikanz 0,005, Mittelwert 57,55 pmol/L) und pulmonalen Erkrankungen (Signifikanz < 0,001, Mittelwert 29,89 pmol/L). Er unterschied sich nicht signifikant von kardialen Erkrankungen, Blutung und malignen Erkrankungen (Signifikanz 0,347; 0,369 und 0,286).



**Copeptinwerte aller Patienten in der Notaufnahme nach Diagnosegruppen**

Diagnose	Herzerkrankungen	Nierenerkrankungen	Infekt	Karzinom	Lungenerkrankungen	Blutung	Tod
Anzahl Patienten	65	97	81	5	316	10	45
Copeptin Mittelwert	112,6	82,37	57,55	55,2	29,89	90,42	147,31
95%-KI	65,18 - 159,69	53,97 - 110,77	31,96 - 83,15	-23,79 - 134,2	23,9 - 35,87	-0,91 - 181,74	90,72 - 203,9
Median	32,97	38,29	21,13	14,38	11,45	19,82	78,18
Varianz	36110,95	19855,36	13400,36	4047,45	2921,47	16298,42	35481,02
Standardabweichung	190,03	140,91	115,76	63,62	54,05	127,67	188,36
Interquartilsbereich	61,85	66,58	43,18	111,04	22,69	184,42	137,37

**Copeptin-Mittelwerte nach Diagnosegruppe**

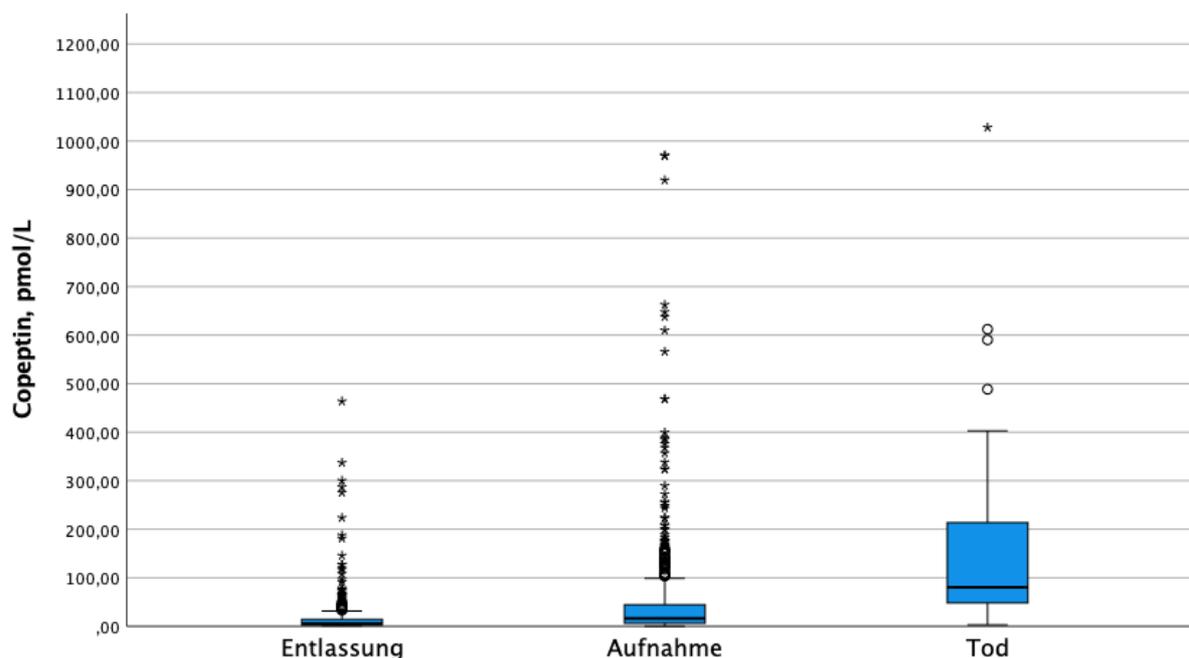
Diagnosegruppe	Anzahl der Patienten, n	Copeptin-Mittelwert	Levene-Test der Varianzgleichheit	Signifikanzniveau, 2-seitig	T-Wert	df
Kardiale Erkrankungen und Infekt	65/81	112,6/57,6	<0,001	0,043	2,050	100,652
Kardiale Erkrankungen und pulmonale Erkrankungen	65/316	112,6/29,9	<0,001	0,001	3,481	66,144
Nierenerkrankungen und pulmonale Erkrankungen	97/316	82,4/29,9	<0,001	0,001	3,588	104,802

Nierenerkrankungen und Exitus letalis	97/45	82,4/147,3	0,024	0,043	-2,061	67,719
Infekt und Exitus letalis	81/45	57,6/147,3	0,002	0,005	-2,906	62,879
Pulmonale Erkrankungen und Exitus letalis	316/45	29,9/147,3	<0,001	< 0,001	-4,157	45,037

T-Test, Vergleich Mittelwerte einzelner Diagnosegruppen

#### 1.4. Copeptinbereiche bei Entlassung aus der Notaufnahme, stationärer Aufnahme und Tod

Erwartungsgemäß war der Copeptinmittelwert bei Patienten, welche im Verlauf verstarben, bereits bei Vorstellung in der Notaufnahme signifikant höher als bei Patienten, welche stationär aufgenommen wurden und überlebten (Mittelwert 158,94 pmol/L vs. 48,61 pmol/L,  $p < 0,001$ ). Ebenso war der Mittelwert bei stationärer Aufnahme signifikant höher als bei Patienten, welche direkt aus der Notaufnahme entlassen wurden (Mittelwert 48,61 pmol/L vs. 19,07 pmol/L,  $p < 0,001$ ).



Copeptinbereiche bei Entlassung aus der Notaufnahme, Aufnahme auf Station und Exitus letalis

	Entlassung	Aufnahme	Tod
Anzahl Patienten	373	647	48
Copeptin Mittelwert	19,07	48,61	158,94
95%-KI	14,39 - 23,76	40,66 - 56,56	101,44 - 216,43

Median	5,52	16,23	80,46
Varianz	2117,42	10607,59	39201,68
Standardabweichung	46,02	102,99	197,99
Interquartilsbereich	11,7	39,07	174,89

**Copeptinbereiche bei Entlassung aus der Notaufnahme, Aufnahme auf Station und Exitus letalis**

Endpunktvergleich	Anzahl der Patienten, n	Copeptin-Mittelwert pmol/L	Levene-Test der Varianzgleichheit	Signifikanzniveau, 2-seitig	T-Wert	df
Stationäre Aufnahme und Tod	647/48	48,6/158,9	<0,001	< 0,001	-3,822	48,905
Entlassung aus der Notaufnahme und stationäre Aufnahme	373/647	19,1/48,6	<0,001	< 0,001	-6,287	969,050

**T-Test, Vergleich Mittelwerte Entlassung aus der Notaufnahme, stationäre Aufnahme und Exitus letalis**

### 1.5. Wahrscheinlichkeiten nach Copeptinbereichen hinsichtlich stationärer Aufnahme, Organversagen sowie Blutung

Es erfolgte die Einteilung aller Patienten mit Ausnahme der SARS-CoV-2 positiven ohne sonstige Vorselektion in Copeptin-Gruppen (Gruppe 1 Copeptin 0 - 12 pmol/L, Gruppe 2 12 - 20 pmol/L, Gruppe 3 20 - 50 pmol/L, Gruppe 4 50 - 100 pmol/L sowie Gruppe 5 Copeptin > 100 pmol/L).

Für die Endpunkte Stationäre Aufnahme und Organversagen bei Vorstellung oder im Verlauf des stationären Aufenthaltes zeigten sich mit steigendem Copeptin höhere Wahrscheinlichkeiten. Für Blutung zeigt sich ein deutlicher Anstieg insbesondere bei sehr hohen Werten. Dies bestätigt auch der T-Test, wobei der Mittelwert von Copeptin bei Blutung mit einem Niveau < 0,001 signifikant höher war als ohne Vorliegen einer Blutung (177,98 vs. 40,25 pmol/L).

Das probatorische Einführen eines niedrigeren Grenzwertes von 7 pmol/L (Gruppe 0) zeigte keine relevant niedrigere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Endpunkte.

Endpunkt	Gruppe 0 (0 - 7 pmol/L)	Gruppe 1 (0-12 pmol/L)	Gruppe 2 (12-20 pmol/L)	Gruppe 3 (20-50 pmol/L)	Gruppe 4 (50-100 pmol/L)	Gruppe 5 (>100 pmol/L)
Stationäre Aufnahme	<b>41%</b> (148/363)	<b>46%</b> (221/478)	<b>62%</b> (69/111)	<b>76%</b> (112/148)	<b>84%</b> (81/97)	<b>85%</b> (81/95)
Auftreten eines Organversagen	<b>9%</b> (34/363)	<b>10%</b> (47/478)	<b>22%</b> (24/111)	<b>30%</b> (45/148)	<b>45%</b> (44/97)	<b>62%</b> (59/95)

Vorliegen oder Auftreten einer Blutung	<b>1%</b> (4/363)	<b>1%</b> (6/478)	<b>5%</b> (5/111)	<b>1%</b> (1/148)	<b>6%</b> (6/97)	<b>14%</b> (13/95)
--	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	---------------------	-----------------------

**Relative Wahrscheinlichkeit nach Copeptingruppen für stat. Aufnahme, Organversagen und Blutung**

### 1.5.1. Copeptinbereiche bei Sepsis und Organversagen

#### Copeptinwerte bei Sepsis

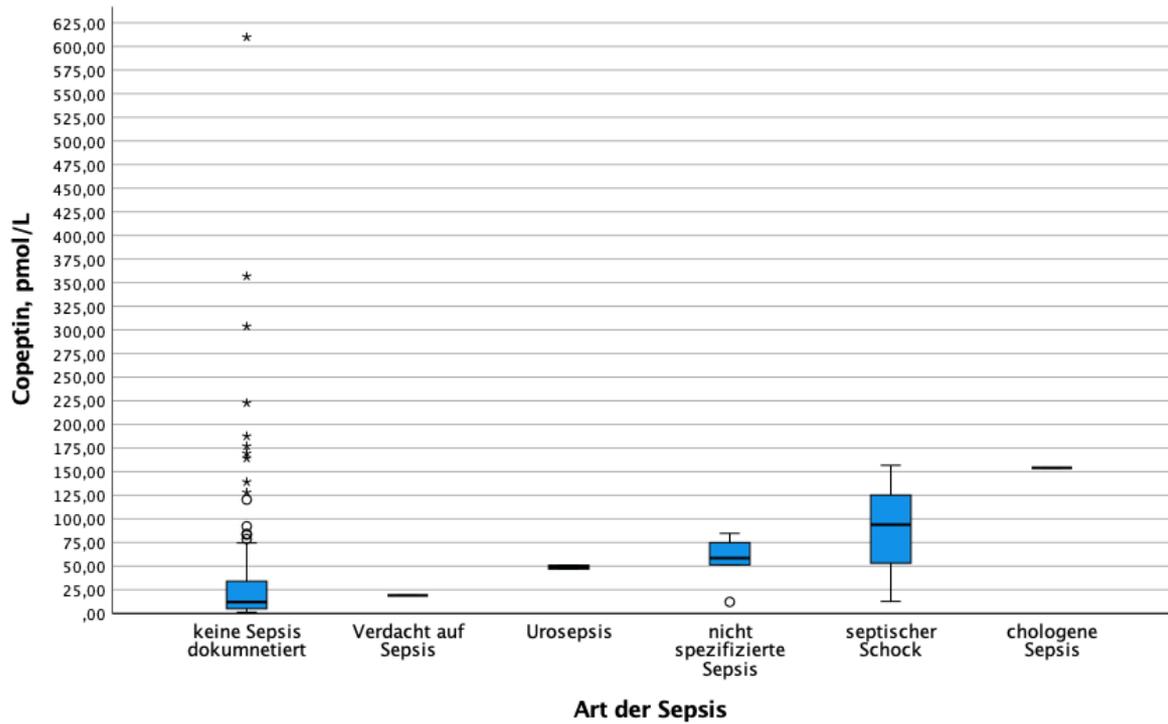
Das Vorliegen oder Auftreten einer Sepsis wurde studienunabhängig von dem den Patienten behandelnden Arzt festgestellt vor Messung des Copeptinwertes und in Unkenntnis dessen. Es wurde nicht unterschieden zwischen einer Sepsis, die bereits zum Zeitpunkt der Vorstellung und Serumabnahme vorlag oder sich erst während der stationären Aufnahme oder während des stationären Aufenthaltes entwickelte.

Copeptin zeigte bei Sepsis bzw. septischem Schock höhere Werte.

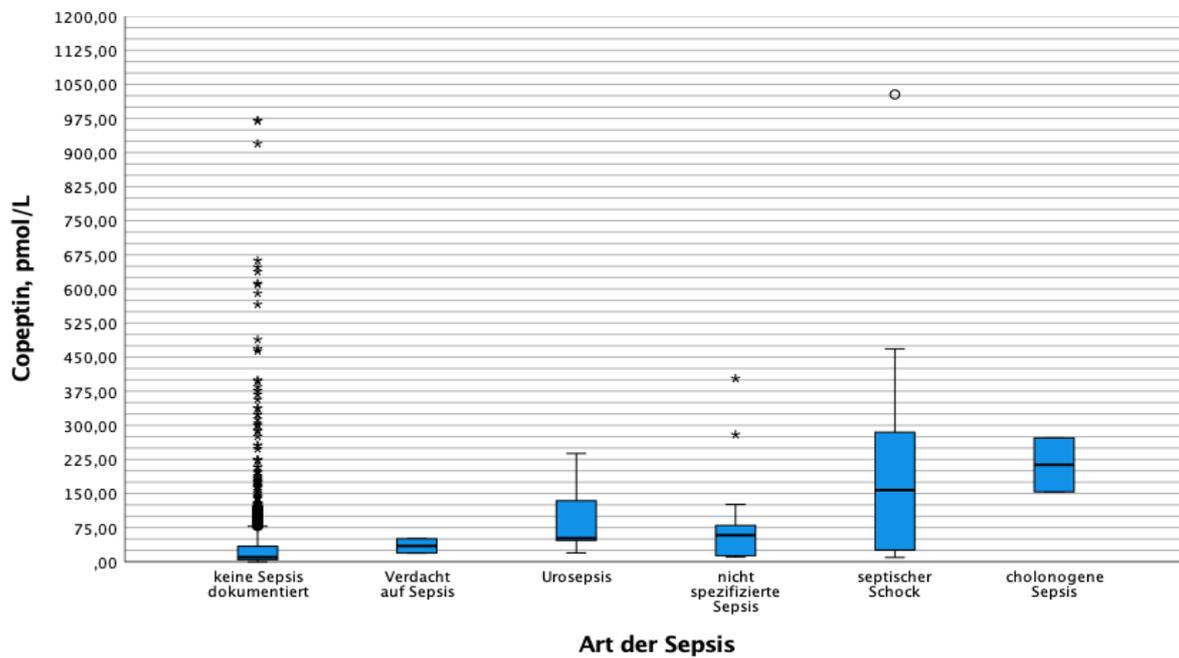
Zwei verschiedene Kohorten wurden gebildet. Zunächst Patienten mit Infektanamnese ohne Ein-schluß der SARS-CoV-2 positiven und dann noch die Gesamtkohorte jeglicher Patienten inkl. SARS-CoV-2 positive und Patienten ohne klassische Infektanamnese.

Zudem wurde zwischen verschiedenen Arten der Sepsis unterschieden, zur Orientierung in einem Boxplot. Die Fallzahlen der einzelnen Sepsisarten genügen nicht zur statistisch validen Auswertung, zeigen aber tendenziell die höchsten Werte bei chologener Sepsis.

In der erstgenannten Gruppe mit Infektanamnese zeigte der T-Test einen signifikant höheren Copeptinmittelwert bei Patienten mit Sepsis in Vergleich zu Patienten ohne dokumentierte Sepsis (71,34 vs. 31,22 pmol/L,  $p = 0,030$ ), ist allerdings bei nur 12 Patienten in der Sepsisgruppe nur teilweise valide. In der deutlich größeren Gruppe aller Patienten ist der T-Test valide und zeigt eine signifikante Mittelwertdifferenz (137,09 vs. 39,70 pmol/L,  $p = 0,002$ ). Vergleicht man in dieser größeren Kohorte Septischen Schock mit Sepsis, wird ein statistisch signifikanter Mittelwertunterschied verfehlt, wobei der T-Test hier bei geringer Gruppengröße erneut nicht sicher valide ist.



**Vorliegen oder Auftreten einer Sepsis bei Infektanamnese ohne SARS-CoV-2**



**Vorliegen oder Auftreten einer Sepsis ohne Infektanamnese mit SARS-CoV-2**

Art der Sepsis	keine Sepsis dokumentiert		keine Sepsis dokumentiert (inkl. COVID-19-Patienten) bei Infektanamnese	Verdacht auf Sepsis		Urosepsis		nicht spezifizierte Sepsis		septischer Schock		chologene Sepsis	
	bei Infektanamnese	ohne Infektanamnese		bei Infektanamnese	ohne Infektanamnese	bei Infektanamnese	ohne Infektanamnese	bei Infektanamnese	ohne Infektanamnese	bei Infektanamnese	ohne Infektanamnese	bei Infektanamnese	ohne Infektanamnese
Anzahl Patienten	141	878	212	1	2	2	9	6	16	3	12	1	2
Copeptin Mittelwert	36,56	41,42	31,23	19,08	34,86	49,01	89,02	56,78	85,53	87,79	229,19	154,10	213,25
95%-KI	24,49-48,62	34,96-42,27		-	-165,64-235,36	24,11-73,91	33,9-144,14	30,48-83,08	28,37-142,7	-91,52-267,1	45,99-412,39	-	-538,32-964,82
Median	12,03	10,13		-	34,86	49,01	51,82	58,68	58,68	93,93	157,8	-	213,25
Varianz	5248,55	9525,89		-	498,02	7,68	5141,71	627,94	11509,83	5210,15	83139,96	-	6997,44
Standardabweichung	72,45	97,6	62,77	-	22,32	2,77	71,71	25,06	107,28	72,18	288,34	-	83,65
Interquartilsbereich	30,33	29,72		-	-	-	103,99	35,88	69,48	-	291,3	-	-

#### Vorliegen oder Auftreten einer Sepsis bei Infektanamnese

	Anzahl der Patienten, n	Copeptin-Mittelwert, pmol/L	Levene-Test der Varianzgleichheit	Signifikanzniveau, 2-seitig	T-Wert	df
keine Sepsis vs. Sepsis bei Infektanamnese	212/12	31,2/71,3	0,885	0,030	-2,179	222
keine Sepsis vs. Sepsis bei jeglichen Patienten	1027/39	39,7/137,1	< 0,001	0,002	-3,258	38,711
Sepsis vs. septischer Schock bei jeglichen Patienten	27/12	96,12/229,2	0,010	0,145	-1,559	12,148

#### T-Test, Vergleich keine Sepsis, Sepsis und septischer Schock

#### Copeptinwerte bei Organversagen

Das Vorliegen oder Auftreten eines Organversagens wurde studienunabhängig von dem den Patienten behandelnden Arzt festgestellt, entsprechend den aktuellen Definitionen nach ICD10. Die erfolgte vor Messung von Copeptin.

Es wurde nicht unterschieden zwischen einem Organversagen, welches bereits zum Zeitpunkt der Vorstellung und der initialen Blutabnahme vorlag oder erst während des stationären Aufenthaltes auftrat.

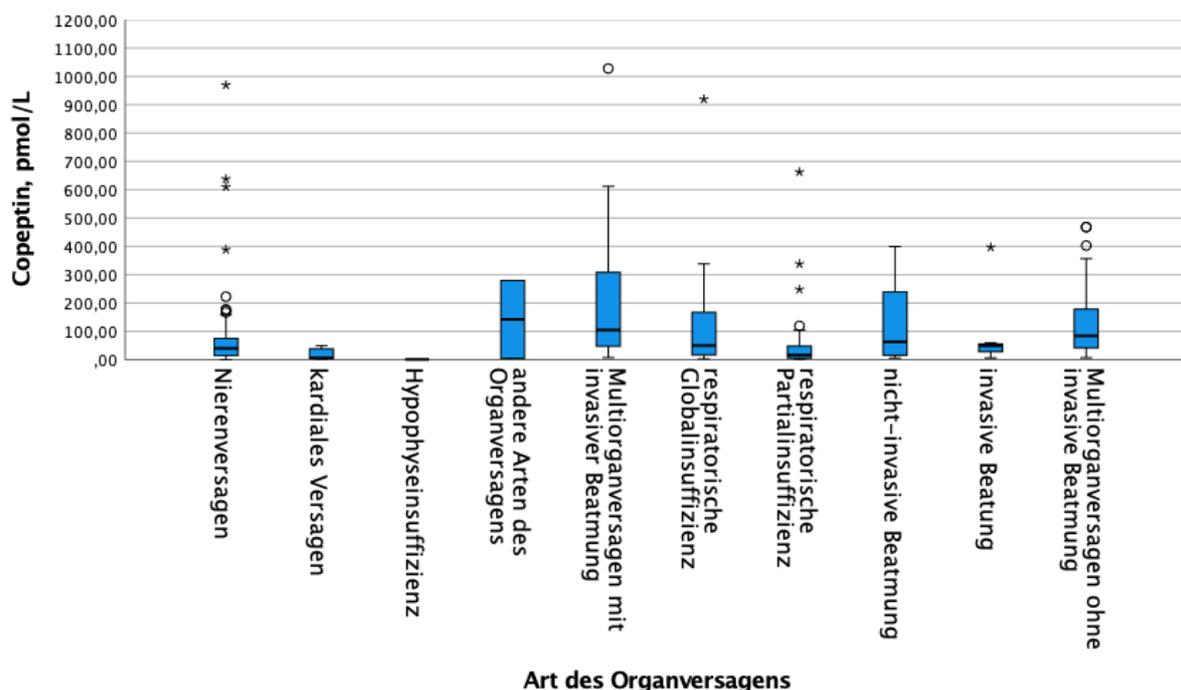
Waren unterschiedliche Kategorien des Organversagens diagnostiziert, wurde die als für gewöhnlich schwerste angesehene von uns gewählt.

Analog zum Endpunkt Sepsis wurden beide genannten Gruppen separat untersucht, wobei valide T-Tests nur in der Kohorte „Alle Patienten“ valide durchgeführt werden konnten. Im Boxplot zeigten sich die höchsten Copeptinmittelwerte in der Kohorte aller Patienten bei Multiorganversagen mit invasiver Beatmung. Daraufhin folgen etwa in einem ähnlichen Bereich anderweitiges Organversagen, respiratorische Globalinsuffizienz, Multiorganversagen ohne invasive Beatmung und nicht invasive Beatmung. Am unteren Ende liegen Nierenversagen, respiratorische Partialinsuffizienz und kardiales Versagen, wobei bei letzterem anhand Copeptinwert und Fallzahl auf eine zu geringe Diagnosestellung geschlossen werden könnte. Die deutlich kleinere Kohorte der Patienten mit Infektanamnese zeigt die unten dargestellt abweichende Verteilung.

In der Gesamtkohorte zeigte der T-Test einen signifikant höheren Copeptinmittelwert für jegliches Organversagen in Vergleich zu Patienten ohne dokumentiertes Organversagen ( $p < 0,001$ ), wie in Kapitel 3 dargestellt. Die AUROC lag hier bei 0,754 ( $p < 0,001$ ).

Obzwar Mittelwert und Boxplot signifikante Mittelwertunterschiede zwischen den Arten des Organversagens vermuten lassen könnten, zeigte der T-Test keine statistisch signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen

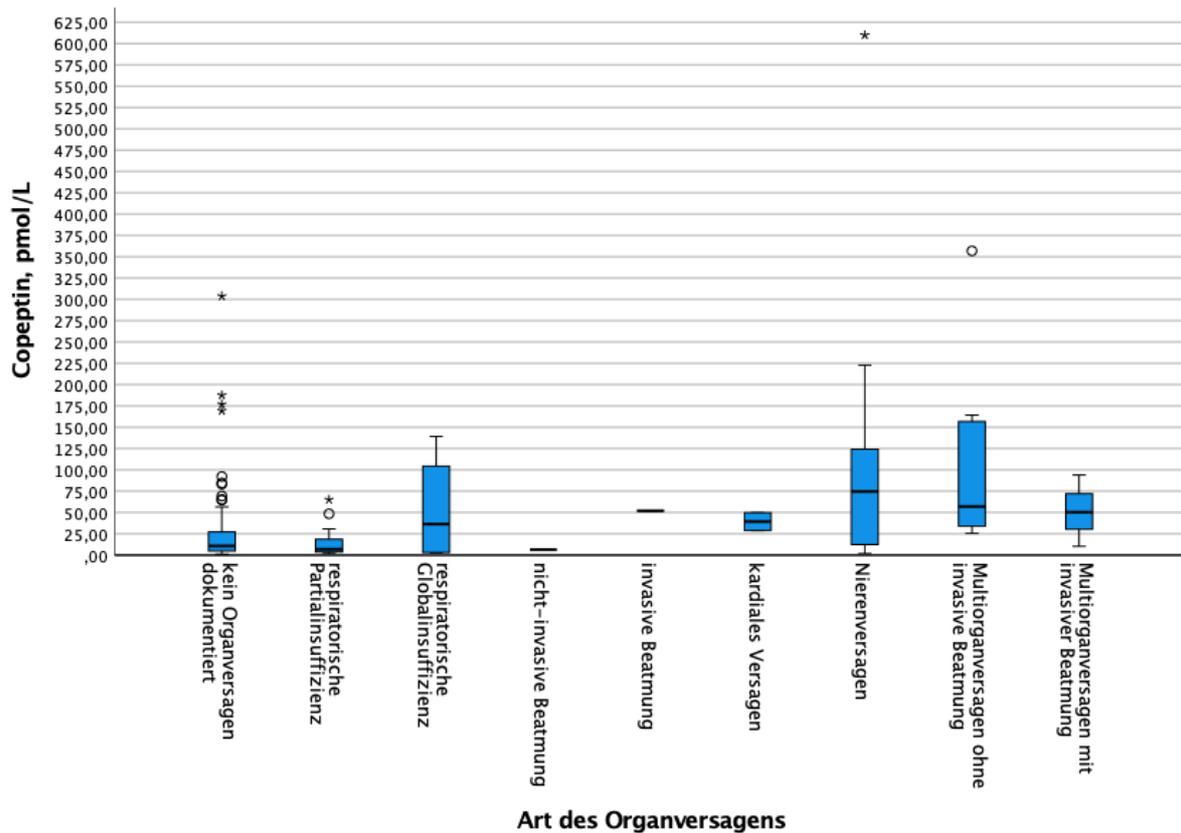
- Multiorganversagen mit oder ohne invasive Beatmung ( $p = 0,183$ )
- Respiratorischer Globalinsuffizienz und Partialinsuffizienz ( $p = 0,166$ )
- Nierenversagen und kardialem Versagen ( $p = 0,211$ ).



Vorliegen oder Auftreten eines Organversagens bei jeglichen Patienten inkl. SARS-CoV-2

Art des Organversagens	Nierenversagen	kardiales Versagen	Hypophyseninsuffizienz	andere Arten des Organversagens	Multiorganversagen mit invasiver Beatmung	respiratorische Globalinsuffizienz	respiratorische Partialsuffizienz	nicht-invasive Beatmung	invasive Beatmung	Multiorganversagen ohne invasive Beatmung
Anzahl Patienten	94	9	1	2	23	15	50	8	7	35
Copeptin Mittelwert	78,09	20,16	0,983	142,39	218,93	141,03	49,58	130,4	88,79	137,42
95%-KI	49,98-106,19	5,35-34,96	-	-1603,54-1888,32	103,56-334,29	9,97-272,09	80,12-29,98	-4,39-265,19	-38,2-215,78	93,05-181,8
Median	40,26	6,27	-	142,39	105	50,41	16,43	63,46	49,65	84,22
Varianz	18829,15	370,85	-	37761,64	71173,7	56010,98	11546,39	25992,85	18853,35	16685,3
Standardabweichung	137,22	19,26	-	194,32	266,78	236,67	107,45	161,22	137,31	129,17
Interquartilsbereich	61,09	35,82	-	-	339,56	181,78	43,13	290,54	43,62	142,82

**Vorliegen oder Auftreten eines Organversagens bei jeglichen Patienten inkl. SARS-CoV-2**



**Vorliegen oder Auftreten eines Organversagens bei Infektanamnese ohne SARS-CoV-2**

Art des Organversagens	kein Organversagen dokumentiert	respiratorische Partialsuffizienz	respiratorische Globalinsuffizienz	Nicht-invasive Beatmung	invasive Beatmung	kardiales Versagen	Nierenversagen	Multiorganversagen ohne invasive Beatmung	Multiorganversagen mit invasiver Beatmung
Anzahl Patienten	111	15	4	1	1	2	15	9	3
Copeptin Mittelwert	25,32	16,18	53,77	-	-	39,4	105,41	105,58	51,54
95%-KI	17,39-33,25	5,82-26,54	-49,80-157,34	-	-	-93,83-172,62	20,31-190,6	22,51-188,64	-52,30-155,38
Median	10,87	7,00	36,55	-	-	39,4	74,6	57,21	50,34
Varianz	1776,28	349,93	4237,01	-	-	219,87	23660,63	11677,15	1747,48
Standardabweichung	42,15	18,71	65,09	-	-	14,83	153,82	108,06	41,80

Interquartilsbereich	22,8 4	15,44	118,97	-	-	-	115,97	129,36	-
----------------------	-----------	-------	--------	---	---	---	--------	--------	---

**Vorliegen oder Auftreten eines Organversagens bei Infektanamnese ohne SARS-CoV-2**

	Anzahl der Patienten, n	Copeptin-Mittelwert, pmol/L	Levene-Test der Varianzgleichheit	Signifikanzniveau, 2-seitig	T-Wert	df
Multiorganversagen mit vs. ohne invasive Beatmung	23/35	218,9/137,4	0,002	0,183	1,364	28,857
Respiratorische Global- vs. Partialinsuffizienz	15/50	141,0/49,6	0,009	0,166	1,452	15,768
Nierenversagen vs. kardiales Versagen	94/9	78,1/20,2	0,019	0,211	1,260	90,619

**T-Test, Vergleich verschiedener Arten des Organversagens bei allen Patienten inkl. SARS-CoV-2**

## 2. Korrelationen von Copeptin

### 2.1. Korrelation von Copeptin mit Aufenthaltsdauer und Dauer der Intensivpflichtigkeit bei Patienten mit unterschiedlicher Anamnese

Im folgenden Abschnitt wurde untersucht, ob Copeptin unabhängig von der späteren Diagnose, nur in Kenntnis der Anamnese, mit der Aufenthaltsdauer des Patienten korreliert.

Patienten, bei welchen die Aufenthaltsdauer nicht dokumentiert war, wurden nicht betrachtet.

Eine Entlassung direkt aus der Notaufnahme wurde mit 0,5 Tagen geschätzt.

Copeptin korrelierte in der Kohorte der Patienten mit initial Fieber oder Husten und Fieber oder Dyspnoe, der Anamnesekohorte Patienten mit Dyspnoe und der Kohorte jeglicher Patienten mit der Gesamtaufenthaltsdauer, nicht jedoch mit der Aufenthaltsdauer auf Intensivstation.

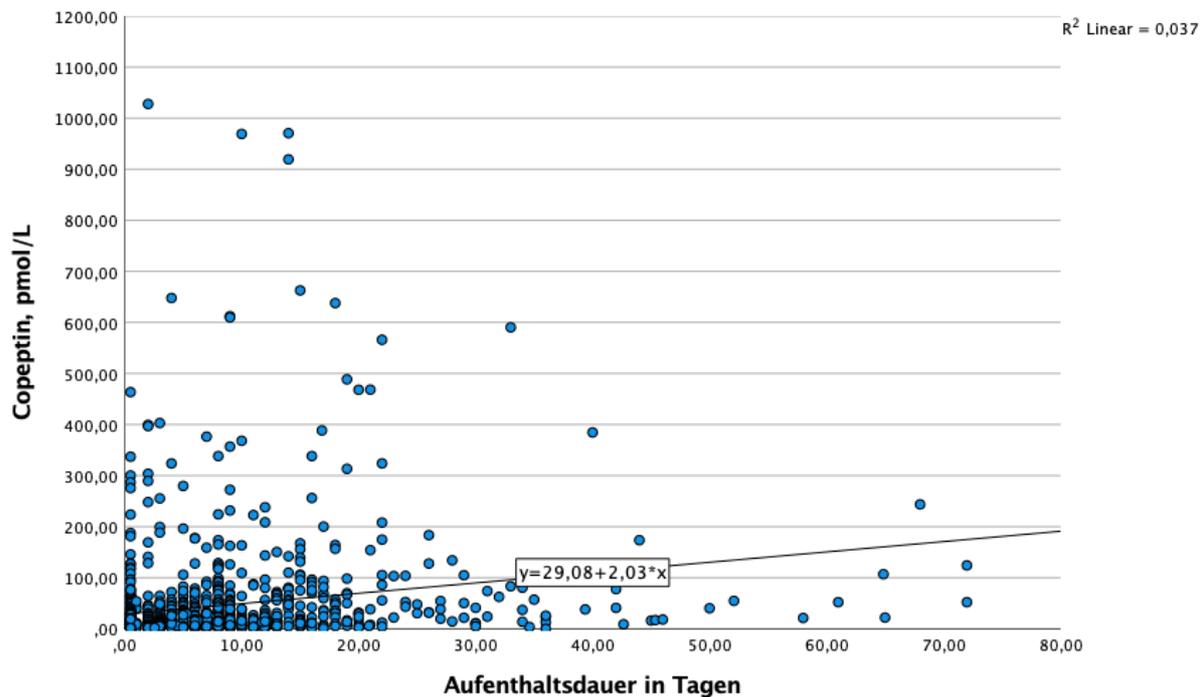
In allen anderen Anamnesekohorten zeigte sich keine Korrelation mit der Aufenthaltsdauer auf Normal- oder Intensivstation.

#### Alle Patienten

In der Gruppe aller Patienten (n = 1055) betrug der Mittelwert der Aufenthaltsdauer 7,07 Tage (Standardabweichung 9,38), der Mittelwert von Copeptin lag in dieser Population bei 43,40 pmol/L (Standardabweichung 99,08).

Die Korrelation nach Pearson war mit 0,192 und beidseitigem Signifikanzniveau von < 0,001 signifikant.

Bzgl. der Intensivaufenthaltsdauer zeigte sich keine signifikante Korrelation (Pearsonkoeffizient -0,021,  $p = 0,837$ ).



Koeffizienten<sup>a</sup>

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.	95,0% Konfidenzintervalle für B		Korrelationen			Kollinearitätsstatistik		
	Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler				Untergrenze	Obergrenze	Nullter Ordnung	Partiell	Teil	Toleranz	VIF	
1	(Konstante)	29,076	3,752		7,749	<,001	21,713	36,438					
	Aufenthaltsdauer	2,025	,320	,192	6,338	<,001	1,398	2,652	,192	,192	,192	1,000	1,000

a. Abhängige Variable: Copeptin zum sortieren

ANOVA<sup>a</sup>

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1	Regression	380204,539	1	380204,539	40,171	<,001 <sup>b</sup>
	Nicht standardisierte Residuen	9966370,06	1053	9464,739		
	Gesamt	10346574,6	1054			

a. Abhängige Variable: Copeptin zum sortieren

b. Einflußvariablen : (Konstante), Aufenthaltsdauer

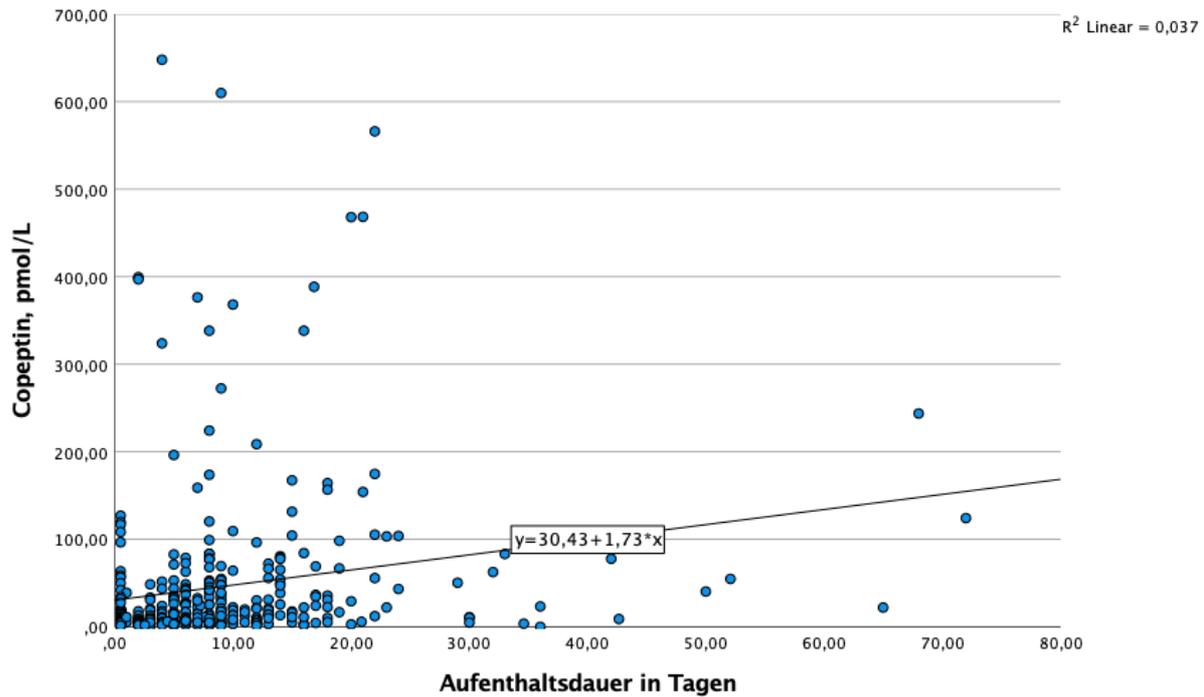
### Lineare Regression Copeptin und Aufenthaltsdauer bei allen Patienten

#### Patienten mit Dyspnoe

Bei 362 Patienten mit Dyspnoe betrug der Mittelwert der Aufenthaltsdauer 8,55 Tage (Standardabweichung 9,80), der Mittelwert von Copeptin lag in dieser Population bei 45,20 pmol/L (Standardabweichung 88,47).

Die Korrelation nach Pearson war mit 0,191 und beidseitigem Signifikanzniveau  $< 0,001$  signifikant.

Bzgl. der Intensivaufenthaltsdauer zeigte sich keine signifikante Korrelation (Pearsonkoeffizient -0,094, p = 0,549).



Koeffizienten<sup>a</sup>

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		95,0% Konfidenzintervalle für B		Korrelationen			Kollinearitätsstatistik		
		Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler	Beta	T	Sig.	Untergrenze	Obergrenze	Nullter Ordnung	Partiell	Teil	Toleranz	VIF
1	(Konstante)	30,431	6,069		5,015	<,001	18,497	42,366					
	Aufenthaltsdauer	1,726	,467	,191	3,699	<,001	,808	2,644	,191	,191	,191	1,000	1,000

a. Abhängige Variable: Copeptin zum sortieren

ANOVA<sup>a</sup>

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1	Regression	103422,044	1	103422,044	13,679	<,001 <sup>b</sup>
	Nicht standardisierte Residuen	2721788,05	360	7560,522		
	Gesamt	2825210,10	361			

a. Abhängige Variable: Copeptin zum sortieren

b. Einflußvariablen : (Konstante), Aufenthaltsdauer

### Lineare Regression Copeptin und Aufenthaltsdauer bei Patienten mit Dyspnoe Patienten mit Fieber, Husten und Fieber

Bei 161 Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber betrug der Mittelwert der Aufenthaltsdauer 8,07 Tage (Standardabweichung 8,71), der Mittelwert von Copeptin lag in dieser Population bei 37,84 pmol/L (Standardabweichung 69,75).

Die Korrelation nach Pearson war mit 0,105 und beidseitigem Signifikanzniveau 0,187 nicht signifikant.

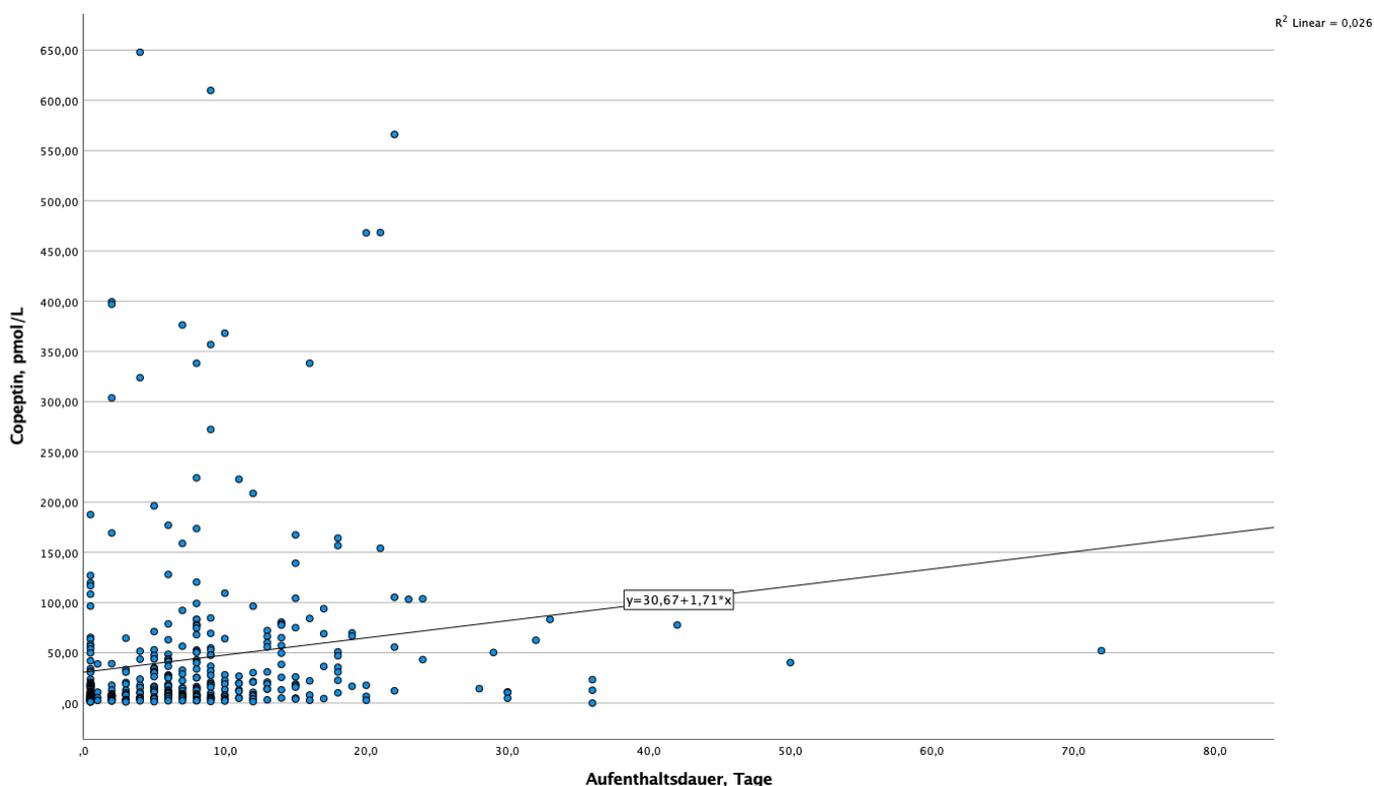
Bei gleicher Anamnese (Fieber oder Husten und Fieber) wurde die Korrelation mit der Intensiv-  
aufenthaltsdauer geprüft, wobei die Intensivaufenthaltsdauer leider nur bei 14 Patienten doku-  
mentiert war. Der Mittelwert von Copeptin lag bei diesen Patienten bei 57,61 pmol/L mit Stan-  
dardabweichung 63,57, der Mittelwert der Intensivstationsaufenthaltsdauer betrug 10,71 Tage  
mit Standardabweichung 12,07.

Die Korrelation nach Pearson betrug 0,103, das beidseitige Signifikanzniveau 0,727 erfüllte  
nicht die Kriterien für eine signifikante Korrelation.

### **Patienten mit Fieber, Husten und Fieber oder Dyspnoe**

Bei 413 Patienten mit anamnestisch oder in der Notaufnahme Fieber, Husten und Fieber oder  
jeglicher Dyspnoe betrug der Mittelwert von Copeptin 43,38 pmol/L mit Standardabweichung  
84,74, die mittlere Aufenthaltsdauer betrug 7,42 Tage mit Standardabweichung 8,04. Die Kor-  
relation nach Pearson war 0,162, was zweiseitig signifikant war ( $p = 0,001$ ).

Bei gleicher Anamnese wurde eine Korrelation mit der Intensivaufenthaltsdauer (34 Patienten)  
geprüft, wobei der Mittelwert von Copeptin bei 120,83 pmol/L mit Standardabweichung 149,73  
lag, die mittlere Intensivaufenthaltsdauer betrug 8,29 Tage mit Standardabweichung 9,89. Die  
Korrelation nach Pearson betrug -0,15, was zweiseitig mit einem Niveau von 0,404 nicht signi-  
fikant war.



### Modellzusammenfassung<sup>b</sup>

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers	Statistikwerte ändern				Sig. Änderung in F
					Änderung in R-Quadrat	Änderung in F	df1	df2	
1	,162 <sup>a</sup>	,026	,024	83,71380	,026	11,145	1	411	,001

a. Einflußvariablen : (Konstante), Aufenthaltsdauer

b. Abhängige Variable: Copeptin zum sortieren

### Koeffizienten<sup>a</sup>

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.	95,0% Konfidenzintervalle für B		Korrelationen			Kollinearitätsstatistik		
		Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler				Untergrenze	Obergrenze	Nullter Ordnung	Partiell	Teil	Toleranz	VIF	
1	(Konstante)	30,673	5,608		5,470	,000	19,650	41,697						
	Aufenthaltsdauer	1,712	,513	,162	3,338	,001	,704	2,720	,162	,162	,162	1,000	1,000	

a. Abhängige Variable: Copeptin zum sortieren

### ANOVA<sup>a</sup>

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1	Regression	78102,109	1	78102,109	11,145	,001 <sup>b</sup>
	Nicht standardisierte Residuen	2880288,43	411	7008,001		
	Gesamt	2958390,54	412			

a. Abhängige Variable: Copeptin zum sortieren

b. Einflußvariablen : (Konstante), Aufenthaltsdauer

## Lineare Regression Aufenthaltsdauer bei Patienten mit Dyspnoe, Fieber oder Husten und Fieber

### 2.2. Korrelation von Copeptin mit anderen Laborparametern, Antibiotikaeskalationen bei Infekt sowie Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate (EK) bei Blutung

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Copeptin und den Infektparametern Leukozyten, CRP oder PCT, weder als initialer noch als maximal während des Aufenthaltes erreichter Wert bei Patienten mit Infekt. Ebenso zeigte sich keine Korrelation mit der Anzahl der Eskalationen der antibiotischen Therapie bei Infektpatienten oder der Anzahl der transfundierten EK bei Patienten mit Blutung.

### Korrelation von Copeptin und initialen Leukozyten bei Infekt jeglicher Art (Lineare Regression)

Der Mittelwert von Copeptin lag bei diesen 101 Patienten bei 78,99 pmol/L mit Standardabweichung 130,81, der Mittelwert der initialen Leukozyten bei 11,85 G/l mit Standardabweichung 5,15. Der Pearson-Korrelationskoeffizient lag bei 0,146 und war mit einem beidseitigen Niveau von 0,146 nicht statistisch signifikant.

### **Korrelation von Copeptin und maximalen Leukozyten bei Infekt jeglicher Art (Lineare Regression)**

Der Mittelwert von Copeptin lag bei diesen Patienten bei 78,17 pmol/L mit Standardabweichung 129,12, der Mittelwert der Leukozyten bei 14,22 G/l mit Standardabweichung 6,11. Der Pearson-Korrelationskoeffizient lag bei 0,169 und war mit einem beidseitigen Niveau von 0,087 nicht statistisch signifikant, allenfalls zeigt sich ein Trend.

### **Korrelation von Copeptin und initialem CRP bei Infekt jeglicher Art (Lineare Regression)**

Der Mittelwert von Copeptin lag bei diesen 98 Patienten bei 78,56 pmol/L mit Standardabweichung 132,03, der Mittelwert des initialen CRP bei 9,17 mg/dl mit Standardabweichung 11,38. Der Pearson-Korrelationskoeffizient lag bei -0,045 und war mit einem beidseitigen Niveau von 0,663 nicht statistisch signifikant.

### **Korrelation von Copeptin und maximalem CRP während des Aufenthaltes bei Infekt jeglicher Art (Lineare Regression)**

Der Mittelwert von Copeptin lag bei diesen 103 Patienten bei 78,87 pmol/L mit Standardabweichung 129,55, der Mittelwert von CRP 13,84 mg/dl mit Standardabweichung 11,74. Der Pearson-Korrelationskoeffizient lag bei -0,127 und war mit einem beidseitigen Niveau von 0,199 nicht statistisch signifikant.

### **Korrelation von Copeptin und initialen PCT bei Infekt jeglicher Art (Lineare Regression)**

Bei 61 Patienten mit Infekt wurde das initiale PCT in der Notaufnahme bestimmt. Der Mittelwert von Copeptin lag bei diesen Patienten bei 85,38 pmol/L mit Standardabweichung 117,57, der Mittelwert von PCT 3,33 ng/ml mit Standardabweichung 8,80. Der Pearson-Korrelationskoeffizient lag bei -0,030 und war mit einem beidseitigen Niveau von 0,821 nicht statistisch signifikant.

### **Korrelation von Copeptin und Anzahl der Antibiotikaeskalationen bei Infekt jeglicher Art (Lineare Regression)**

Bei einigen der Patienten, welche eine Antibiose erhielten, mußte diese während des Aufenthaltes ein- oder mehrfach eskaliert werden. Hierbei wird nur die Anzahl der Eskalationen betrachtet, nicht die anfängliche Antibiose oder Antibiotikakombination. Eine Eskalation wird im üblichen klinischen Sinn gewertet als Hinzunahme eines weiteren Antibiotikums oder die Umstellung auf

ein breiter wirkendes Antibiotikum, beispielsweise ein Beginn mit Unacid, Ergänzung um Azithromycin, Umstellung auf Meropenem und Vancomycin. Eine Oralisierung oder Deeskalation wird nicht gezählt.

Der Mittelwert von Copeptin lag bei diesen Patienten bei 75,02 pmol/L mit Standardabweichung 126,92, der Mittelwert der Eskalationen bei 0,34 mit Standardabweichung 0,55. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

### **Lineare Regression bei den 16 Patienten mit Blutung jedweder Art bzgl. Anzahl der Erythrozytenkonzentrate, welche verabreicht wurden**

Es zeigte sich zwischen initialem Copeptin und Gesamtanzahl der während des Aufenthaltes transfundierten EKs keine statistisch signifikante Korrelation.

	Copeptinmittelwert (Standardabweichung)	Mittelwert Vergleichsparameter (Standardabweichung)	Pearsonkoeffizient	bds. Signifikanzniveau
Copeptin und initiale Leukozyten	78,99 pmol/L (130,81)	11,85 G/l (5,15)	0,146	0,146
Korrelation von Copeptin und maximale Leukozyten	78,17 pmol/L (129,12)	14,22 G/l (6,11)	0,169	0,087
Copeptin und initiales CRP	78,56 pmol/L (132,03)	9,17 mg/dl (11,38)	-0,045	0,663
Copeptin und maximales CRP	78,87 pmol/L (129,55)	13,84 mg/dl (11,74)	-0,127	0,199
Copeptin und initiales PCT	85,38 pmol/L (117,57)	3,33 ng/ml (8,80)	-0,030	0,821

#### **Korrelation von Copeptin mit anderen Laborparametern**

### **3. Diagnostischer und prognostischer Nutzen von Copeptin**

Im folgenden Abschnitt wird der reale klinische zeitliche Ablauf in der Notaufnahme nachvollzogen.

#### **3.1. Performance von Copeptin nach Anamnese vor Feststehen der Hauptdiagnose**

Zunächst wird das Stadium untersucht, in welchem dem behandelnden Arzt lediglich eine grobe Anamnese des Patienten bekannt ist.

### **3.1.1. Endpunkt Stationäre Aufnahme**

#### **Alle Patienten**

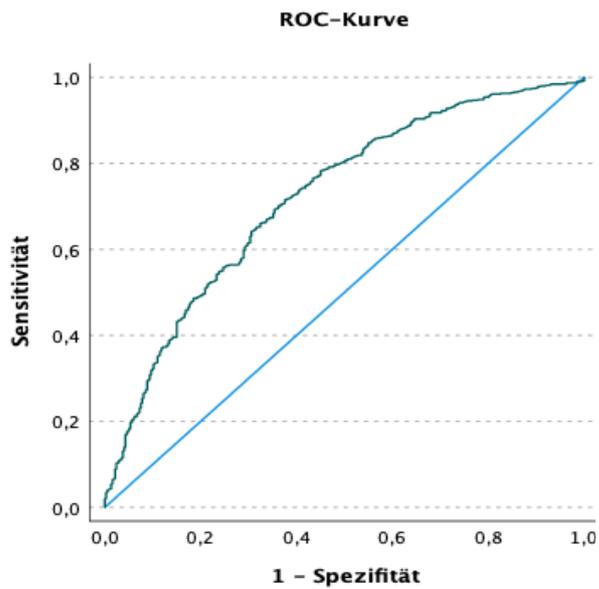
Der Copeptinmittelwert der 362 Patienten, welche nicht stationär aufgenommen wurden, lag bei 19,20 pmol/L mit einer Standardabweichung von 46,56. Der Mittelwert der 567 Patienten, welche stationär aufgenommen wurden, lag bei 61,57 pmol/L mit einer Standardabweichung von 125,00 und war signifikant (Signifikanzniveau  $< 0,001$ ) höher, der T-Wert liegt bei Varianzungleichheit bei -4,53. Die AUROC lag unter Miteinbeziehung der SARS-CoV-2 positiven Patienten (695 von 1069) bei 0,721 im akzeptablen Bereich ( $p < 0,001$ , 95%-KI 0,689 – 0,753; Grenzwert 6,8 pmol/L Sensitivität 75%, Spezifität 58%).

#### **Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber**

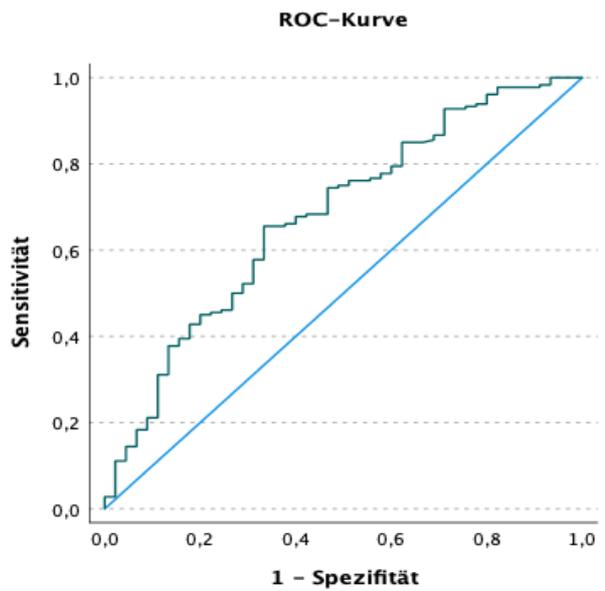
Betrachtet man nur die Patienten mit anamnestisch oder noch in der Notaufnahme klinisch festgestelltem Husten und/oder Fieber, lag der Mittelwert von Copeptin bei den 120 Patienten, welche stationär aufgenommen wurden, mit 45,37 pmol/L (Standardabweichung 77,41) mit einem T-Wert von 3,453 signifikant höher als bei den 41 Patienten mit diesen Symptomen, welche aus der Notaufnahme entlassen wurden (Mittelwert 15,79 pmol/L, Standardabweichung 31,03). Unter Einbeziehung der SARS-CoV-2 positiven Patienten zeigte die ROC-Analyse einen signifikanten, aber gerade eben nicht mehr ausreichenden Wert (180 von 225 Patienten, AUROC 0,678,  $p < 0,001$ ).

#### **Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber oder Dyspnoe**

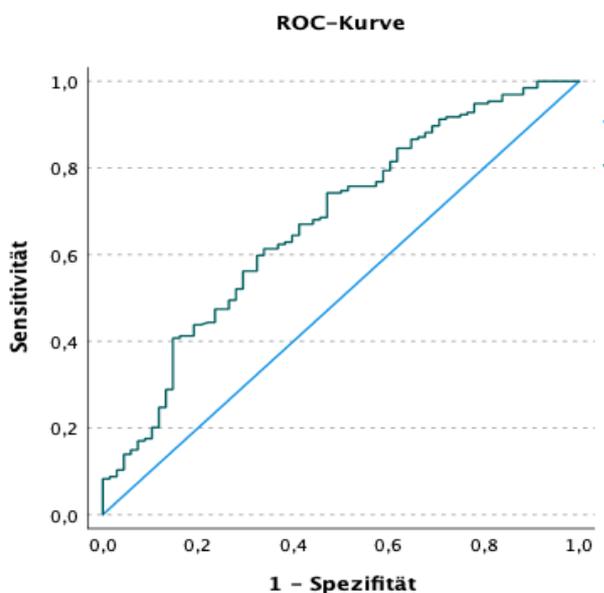
In der Anamnesegruppe mit Husten oder Fieber oder Luftnot lag der Mittelwert der 302 aufgenommenen Patienten (52,94 pmol/L, Standardabweichung 95,68) mit einem Signifikanzniveau von  $< 0,001$  und einem T-Wert von 5,736 signifikant höher als der Mittelwert der direkt aus der Notaufnahme entlassenen 111 Patienten (17,35 pmol/L, Standardabweichung 30,16). Unter Einbeziehung der SARS-CoV-2 positiven Patienten wurde auch hier ein genügender Wert knapp verpaßt (194 von 262 Patienten, AUROC 0,674, Signifikanz  $< 0,001$ ).



ROC-Kurve bei allen Patienten inkl. SARS-CoV-2 bzgl. stationärer Aufnahme



ROC-Kurve bei Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber inkl. SARS-CoV-2 bzgl. stationärer Aufnahme



ROC-Kurve bei Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber oder Dyspnoe inkl. SARS-CoV-2 bzgl. stationärer Aufnahme

	Anzahl der Patienten, n	Copeptin-Mittelwert, pmol/L (Standardabweichung)	Levene-Test der Varianzgleichheit	Signifikanzniveau, 2-seitig	T-Wert	df
Alle Patienten	567/362	61,6/19,2 (125,0/46,6)	<0,001	< 0,001	-4,532	80,187

Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber	120/41	45,4/15,8 (77,4/31,0)	0,007	0,001	3,453	155,166
Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber oder Dyspnoe	302/111	52,9/17,4 (95,7/30,2)	<0,001	< 0,001	5,736	404,788

**T-Test Endpunkt Stationäre Aufnahme ohne SARS-CoV-2**

### 3.1.2. Endpunkt Intensivstationäre Aufnahme

#### Alle Patienten

Der Mittelwert des initialen Copeptin aller 79 Patienten, welche im Verlauf auf eine Intensivstation aufgenommen wurden, lag bei 145,17 pmol/L (Standardabweichung 212,52) und war signifikant (Niveau < 0,001) höher bei einem T-Wert von -4,532 als bei Patienten, welche nicht auf eine Intensivstation aufgenommen wurden (841 Patienten, Mittelwert 36,05 pmol/L, Standardabweichung 81,85). Bezieht man die SARS-CoV-2 positiven Patienten mit ein, zeigt sich eine akzeptable AUROC von 0,747 (95%-KI 0,702-0,793) und war mit einem Niveau von < 0,001 im hoch signifikanten Bereich. Ein Grenzwert ergäbe sich bei 13,87 pmol/L mit einer Sensitivität von 75% und einer Spezifität von 56%.

#### Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber

16 von 155 Patienten mit anamnestisch oder noch in der Notaufnahme klinisch festgestelltem Husten und/oder Fieber wurden im Verlauf auf eine Intensivstation verlegt. Diese zeigten einen Mittelwert von Copeptin von 76,29 pmol/L mit Standardabweichung 95,41. Bei Varianzgleichheit nach Levene war dieser Wert mit einem Signifikanzniveau von 0,108 nicht signifikant höher als der Mittelwert der 139 Patienten, welche nicht auf eine Intensivstation verlegt wurden (34,62 pmol/L, Standardabweichung 66,59).

Die ROC-Analyse zeigte ebenfalls keinen suffizienten prognostischen Nutzen bzgl. Intensivpflichtigkeit (AUROC 0,66, Signifikanzniveau 0,04), dies gilt auch für die größere Kohorte unter Einschluß der SARS-CoV-2 positiven Patienten (0,641,  $p = 0,012$ , 30 Patienten).

#### Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Husten und Fieber

40 Patienten mit Dyspnoe, Husten oder Fieber in der Anamnese wurden im Verlauf auf eine Intensivstation verlegt, der Mittelwert von diesen war mit 120,04 pmol/L (Standardabweichung 144,46) bei einem T-Wert von -3,642 signifikant höher (Signifikanzniveau 0,001) als bei den 365 Patienten, welche nicht intensivmedizinisch versorgt werden mußten (Mittelwert 35,74 pmol/L, Standardabweichung 71,83). Die AUROC lag mit 0,75 (95%-KI 0,675 – 0, 835) bei einem Signifikanzniveau < 0,001 im akzeptablen Bereich.

Eine Grenzwertbestimmung erscheint komplex, da bereits viele Patienten mit vergleichsweise niedrigem Copeptin auf die Intensivstation verlegt wurden. Formal würde eine Sensitivität von 73 % bereits bei 21,85 pmol/L erreicht bei einer sehr niedrigen Spezifität von 65 %, was aber die Schlußfolgerung zuläßt, daß bereits bei geringen Copeptinerhöhungen eine besondere Achtsamkeit gefordert ist. Unter Einbeziehung der SARS-CoV-2 positiven Patienten zeigt sich ein vergleichbares Ergebnis (AUROC 0,726, 95%-KI 0,657-0,795,  $p < 0,001$ , Grenzwert 12,68 pmol/L, Sensitivität 75%, Spezifität 50%, 61 von 498 Patienten).

### **Patienten mit Dyspnoe inkl. SARS-CoV-2**

Unter Einschluß COVID-19 positiver Patienten wurden 47 Patienten mit Dyspnoe in der Anamnese im Verlauf auf eine Intensivstation verlegt. Der Mittelwert von diesen war mit 109,15 pmol/L (Standardabweichung 132,34) bei einem T-Wert von -3,700 signifikant höher (Signifikanzniveau  $< 0,001$ ) als bei den 314 Patienten, welche nicht intensivmedizinisch versorgt werden mußten (Mittelwert 36,00 pmol/L, Standardabweichung 75,81). Die AUROC lag im akzeptablen Bereich bei 0,754,  $p < 0,001$ , 95%-KI 0,678 – 0,831, Grenzwert 21,79 pmol/L, Sensitivität 77%, Spezifität 65%.

### **Stationär aufgenommene Patienten**

Betrachtet werden dabei nur Patienten, die auf Normalstation aufgenommen wurden. Patienten, welche direkt aus der Notaufnahme entlassen wurden, werden nicht inkludiert.

78 von 560 stationären Patienten wurden auf Intensivstation verlegt (Mittelwert von Copeptin 145,53 pmol/L, Standardabweichung 213,88), 482 Patienten verblieben allzeit auf Normalstation (Mittelwert von Copeptin 48,74 pmol/L, Standardabweichung 98,57). Der Mittelwert der intensivmedizinisch betreuten Patienten war mit einem Signifikanzniveau von  $< 0,001$  und einem T-Wert von -3,930 statistisch signifikant höher.

### **Stationäre Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber**

Betrachtet werden folgend Patienten, die auf Normalstation aufgenommen wurden und anamnestisch oder klinisch noch in der Notaufnahme Fieber oder Husten und Fieber zeigten.

16 dieser Patienten wurden auf Intensivstation verlegt (Mittelwert von Copeptin 76,29 pmol/L, Standardabweichung 95,41), 98 Patienten verblieben allzeit auf Normalstation (Mittelwert von Copeptin 42,50 pmol/L, Standardabweichung 75,49). Der Mittelwert der intensivmedizinisch betreuten Patienten war in dieser Kohorte nicht signifikant unterschiedlich.

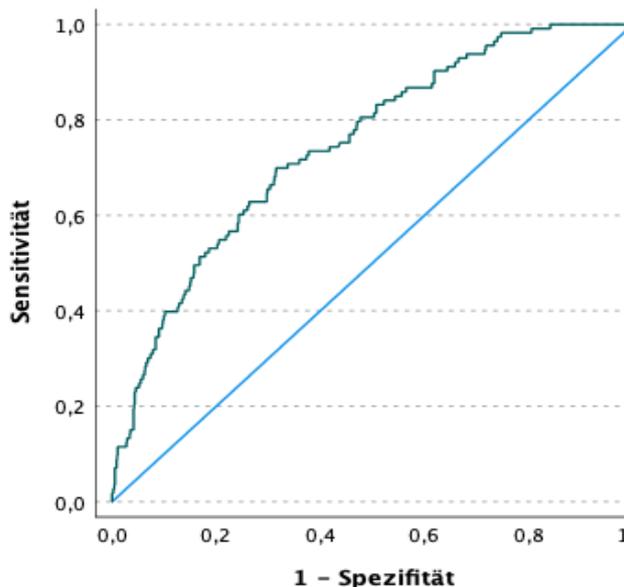
Bei stationären Patienten mit Fieber oder Fieber und Husten unter Miteinbeziehung der SARS-CoV-2- positiven lag die AUROC für Aufnahme auf Intensivstation bei 0,625 und somit nicht mehr im akzeptablen Bereich (95%-KI 0,510-0,739,  $p = 0,033$ , 29 Patienten).

### Stationäre Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Husten und Fieber

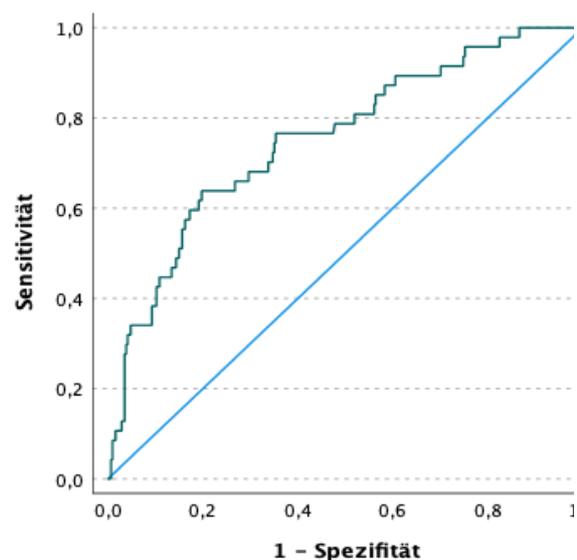
Erweitert man die Anamnesegruppe Fieber oder Husten und Fieber allerdings um Patienten mit Dyspnoe, wird die Mittelwertdifferenz auch bei den stationär aufgenommenen Patienten signifikant.

39 dieser Patienten mit einem Copeptinmittelwert von 120,13 pmol/L und Standardabweichung 146,35 wurden intensivmedizinisch betreut, 256 Patienten mit einem Copeptinmittelwert von 43,90 und Standardabweichung 82,40 verblieben auf Normalstation. Der Mittelwert der zwischenzeitlich intensivpflichtigen Patienten ist mit einem T-Wert von -3,177 und einem Signifikanzniveau 0,003 höher als der der übrigen Patienten. Dies zeigt die Wichtigkeit der klinischen Vorselektion in Bezug auf Laborparameter.

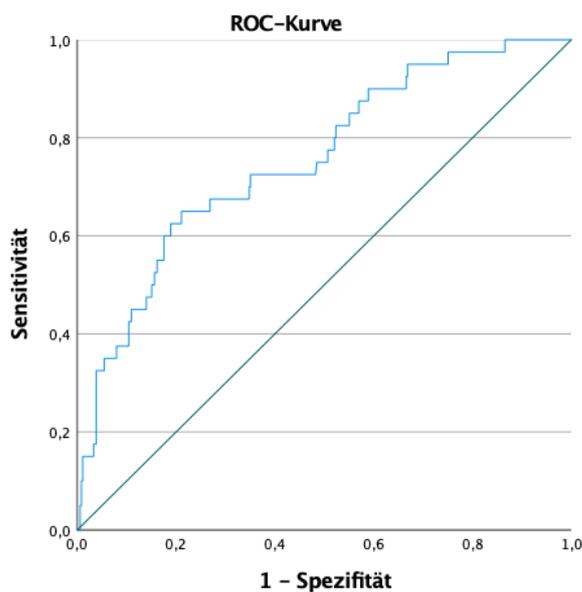
Bei den stationären Patienten unter Einbeziehung der SARS-CoV-2- positiven lag die AUROC für Aufnahme auf Intensivstation bei 0,718 im akzeptablen Bereich (95%-KI 0,647-0,789, 61 von 460 Patienten) und war mit einem Niveau von  $<0,001$  ebenfalls im hoch signifikanten Bereich. Ein Grenzwert ergäbe sich bei 12,68 pmol/L mit einer Sensitivität von 75% und einer Spezifität von 48%.



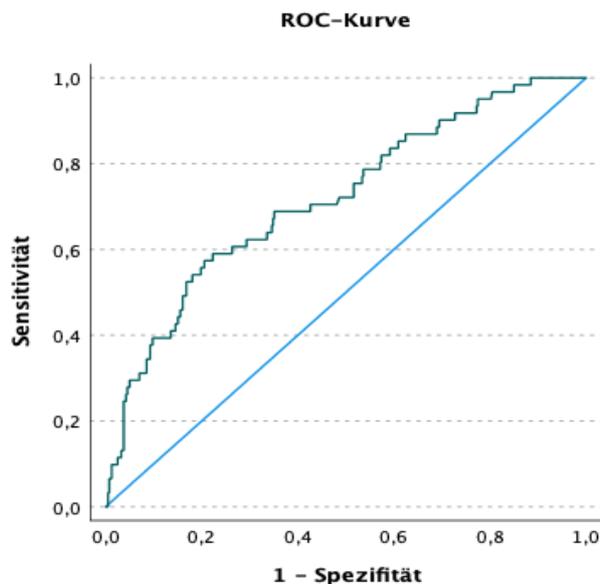
ROC-Kurve bei allen Patienten inkl. SARS-CoV-2 bzgl. intensivstationärer Aufnahme



ROC-Kurve bei Patienten mit Dyspnoe inkl. SARS-CoV-2 bzgl. Intensivverlegung



ROC-Kurve bei Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Husten und Fieber bzgl. Intensivverlegung



ROC-Kurve bei Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Husten und Fieber inkl. SARS-CoV-2 bzgl. Intensivverlegung

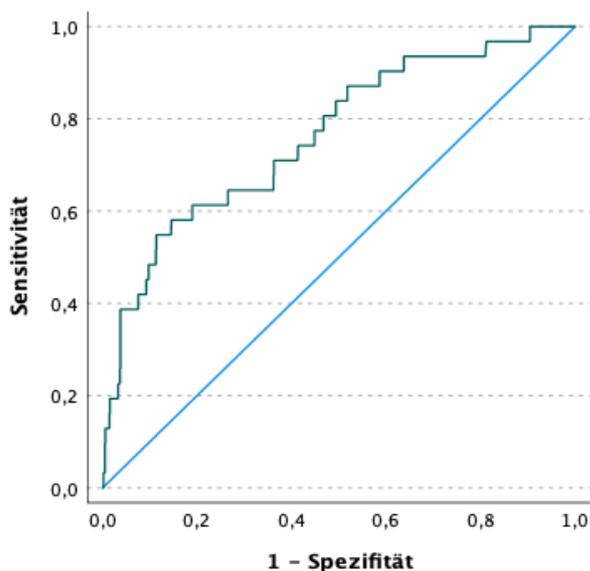
	Anzahl der Patienten, n	Copeptin-Mittelwert, pmol/L (Standardabweichung)	Levene-Test der Varianzgleichheit	Signifikanzniveau, 2-seitig	T-Wert	df
Alle Patienten	79/841	145,2/36,1 (212,5/81,9)	< 0,001	< 0,001	-4,532	80,187
Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber	16/139	76,3/34,6 (95,4/66,6)		0,108		
Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber oder Dyspnoe	40/365	120,0/35,7 (144,5/71,8)	< 0,001	0,001	-3,642	41,139
Patienten mit Dyspnoe inkl. SARS-CoV-2	47/314	109,2/36,0 (132,3/75,8)	< 0,001	< 0,001	-3,700	50,612
Stationäre Patienten	78/482	145,5/48,7 (213,9/98,6)	< 0,001	< 0,001	-3,930	82,369
Stationäre Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber	16/98	76,3/42,5 (95,4/75,5)		nicht signifikant		
Stationäre Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber oder Dyspnoe	39/256	120,1/43,9 (146,3/82,4)	< 0,001	0,003	-3,177	41,744

T-Test Endpunkt intensivstationäre Aufnahme

### 3.1.3. Endpunkt Blutung

Bei 31 Patienten wurde während ihres Aufenthaltes eine Blutung nachgewiesen. Zwischen einer transfusionspflichtigen oder nicht transfusionspflichtigen Blutung, der Art und Schwere der Blutung sowie dem Vorliegen bereits bei Copeptinabnahme in der Notaufnahme oder Auftreten der Blutung erst im Verlauf des Aufenthaltes, ggf. auch als Therapiekomplication, wird in diesem Abschnitt nicht unterschieden.

Der Mittelwert von Copeptin der 31 Patienten mit einer Blutung lag bei 177,98 pmol/L mit Standardabweichung von 236,41 und war bei Varianzungleichheit nach Levene mit einem T-Wert von -3,235 mit einem Niveau 0,003 signifikant höher als der Mittelwert der 865 Patienten ohne Hinweis auf eine Blutung (40,25 pmol/L, Standardabweichung 93,84). Einen akzeptablen prognostischen Nutzen bestätigt auch die ROC-Analyse mit einer Fläche von 0,762 ( $p < 0,001$ , 95%-KI 0,671 – 0,853; Grenzwert 16,24 pmol/L Sensitivität 74%, Spezifität 59%, 31 von 1069 Patienten)



ROC-Kurve bei allen Patienten inkl. SARS-CoV-2 bzgl. Blutung

### 3.1.4. Endpunkt Sepsis

#### Alle Patienten

Bei 39 Patienten wurde während ihres Aufenthaltes eine Sepsis dokumentiert. Es wird nicht unterschieden, ob dieser Zustand bereits bei der initialen Blutabnahme vorlag, oder im Verlauf des Aufenthaltes als Komplikation auftrat.

Der Mittelwert von Copeptin lag bei diesen Patienten bei 137,09 pmol/L mit einer Standardabweichung von 185,81 und war mit einem T-Wert von -3,194 auf einem Niveau 0,003 signifikant

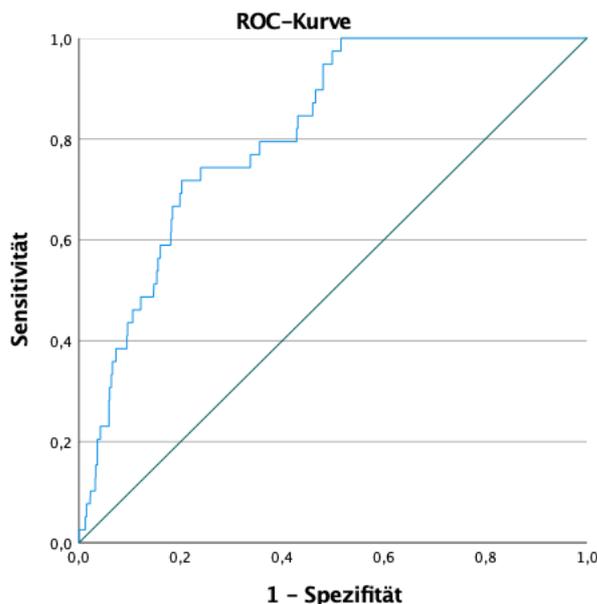
höher als der Mittelwert der 877 unselektierten Patienten ohne dokumentierte Sepsis (41,47 pmol/L, Standardabweichung 97,65). In der ROC-Analyse wurde hier eine gute Fläche von 0,813 erreicht (Signifikanz  $< 0,001$ , 95% KI 0,759-0,868). Ein Grenzwert für Copeptin könnte hier um 36,96 pmol/L diskutiert werden bei guter Sensitivität von hier 74% bei einer Spezifität von 76%.

### **Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber**

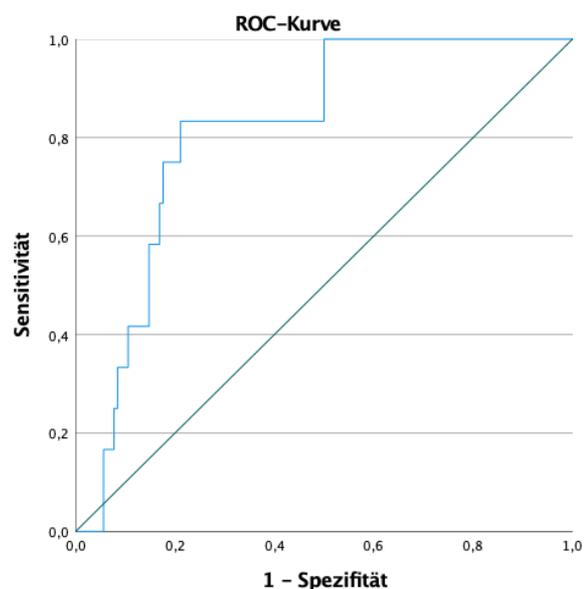
In der Gruppe der Patienten mit Infektanamnese (Fieber und/oder Husten) zeigten 12 von 154 Patienten bereits initial oder im Verlauf des Aufenthaltes eine Sepsis. Die AUROC zeigte mit 0,81 (95% -KI 0, 718 – 0, 910) einen guten Test an, welcher mit einem Niveau von  $< 0,001$  auch signifikant war. Dem Konfidenzintervall folgend ist auch bei größerer Population eine akzeptable bis exzellente Testqualität vermutbar. Ein sinnvoller Grenzwert für Copeptin könnte hier um 45,56 pmol/L diskutiert werden bei guter Sensitivität von 83% und einer Spezifität von 79%.

### **Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Husten und Fieber**

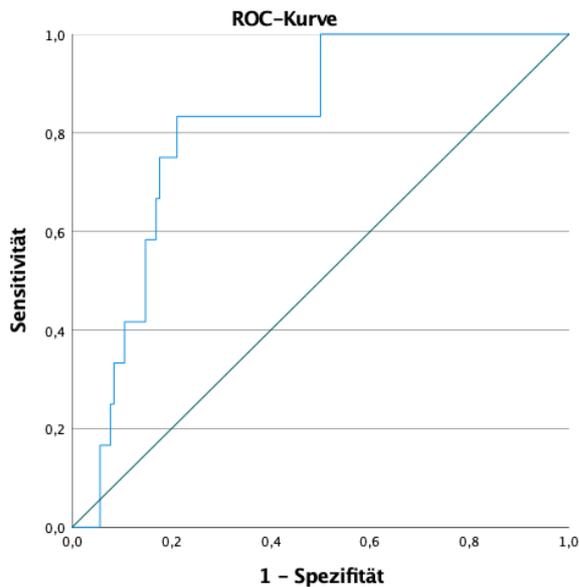
413 Patienten zeigten anamnestisch oder in der Notaufnahme Dyspnoe oder Fieber oder Husten mit Fieber, wobei bei 404 eine ausreichende Dokumentation vorlag. 18 von diesen litten initial oder im Verlauf unter einer Sepsis. In der um Luftnot ergänzten Kohorte lag die AUROC bei 0,82 mit Signifikanzniveau  $< 0,001$ . Anhand des 95%-KI (0,738 – 0,900) ist von einem akzeptablen bis exzellente prognostischen Verfahren auszugehen. Als Grenzwert für Copeptin erscheint 51,28 pmol/L bei Sensitivität 72% und Spezifität 80% geeignet.



ROC-Kurve bei allen Patienten bzgl. Sepsis



ROC-Kurve bei Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber bzgl. Sepsis



**ROC-Kurve bei Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber oder Dyspnoe bzgl. Sepsis**

### 3.1.5. Endpunkt Organversagen

#### Alle Patienten

Bei 225 Patienten trat während ihres Aufenthaltes ein Organversagen auf. Bei diesen Patienten lag der Mittelwert von Copeptin bei 101,95 pmol/L mit Standardabweichung 164,23, dieser war mit einem T-Wert von -6,682 mit einem Signifikanzniveau  $< 0,001$  höher als der Mittelwert bei den 702 übrigen unselektierten Patienten ohne dokumentiertes Organversagen mit 26,95 pmol/L und Standardabweichung von 65,63.

In der ROC-Analyse zeigte sich eine akzeptable AUROC von 0,754 (Signifikanz  $< 0,001$ ; 95%-KI 0,718 - 0,789, Grenzwert 12,68 pmol/L bei Sensitivität 77% und Spezifität 60%).

#### Gruppenstatistiken

	akutes Organversagen_code	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Copeptin zum sortieren	99	702	26.9456197	65.6310958	2.47708608
	1	225	101.951907	164.229107	10.9486071

#### Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Unterer Wert	Oberer Wert
Copeptin zum sortieren	Varianzen sind gleich	133,274	,000	-9,892	925	,000	-75.006287	7.58226222	-89.886719	-60.125855
	Varianzen sind nicht gleich			-6,682	247,312	,000	-75.006287	11.2253264	-97.115718	-52.896856

#### T-Test bei allen Patienten bzgl. Organversagen

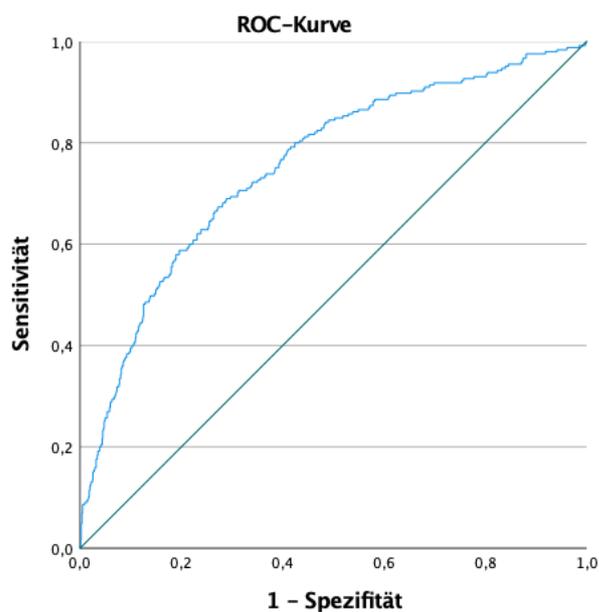
### **Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber**

In der Infektkohorte (Anamnese Fieber oder Husten und Fieber) zeigten 51 der 155 Patienten ein Organversagen, die AUROC zeigte sich hier bei 0,66 schlecht (Signifikanz 0,01).

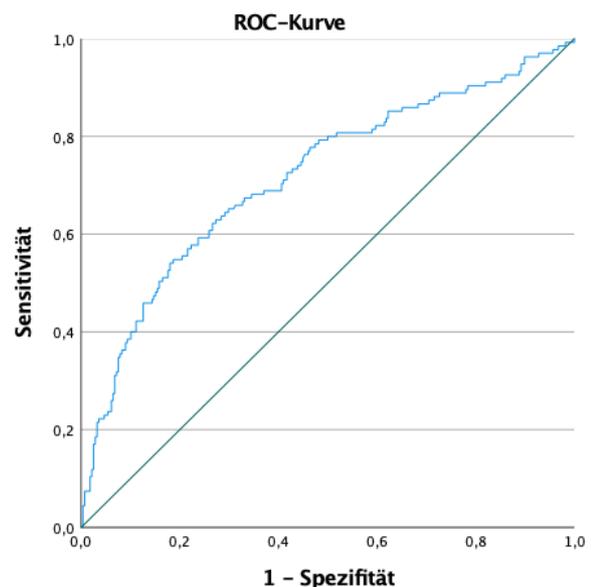
### **Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Husten und Fieber**

413 Patienten zeigten anamnestisch oder in der Notaufnahme Dyspnoe oder Fieber oder Husten mit Fieber. Davon zeigten 135 Patienten initial oder im Verlauf ein Organversagen.

In der um Luftnot ergänzten Kohorte lag die AUROC bei 0,72 (95%-KI 0,662 – 0,772) mit Signifikanzniveau  $< 0,001$ , somit stellt Copeptin hier einen akzeptablen prognostischen Parameter dar. Als Grenzwert für Copeptin erscheint 13,48 pmol/L bei Sensitivität 71% und Spezifität 59% geeignet.



ROC-Kurve bei allen Patienten bzgl. Organversagens



ROC-Kurve bei Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Husten und Fieber bzgl. Organversagens

### **3.1.6. Endpunkt Beatmung / Intubation**

#### **Alle Patienten**

In der Gruppe aller Patienten inkl. SARS-CoV-2 positiver wurden im Verlauf 48 beatmungspflichtig.

Der Mittelwert dieser (120,95 pmol/L, Standardabweichung 161,63) war signifikant höher als der der 1020 im Verlauf nicht intubationspflichtigen (39,60 pmol/L, Standardabweichung 93,09) mit einem T-Wert von -3,460 ( $p < 0,001$ ).

Die AUROC lag im akzeptablen Bereich und war signifikant (0,772,  $p < 0,001$ , 95%-KI 0,711-0,832, Grenzwert 19,69 pmol/L Sensitivität 77%, Spezifität 64%).

### **Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber**

Bei Infektanamnese (Fieber oder Husten und Fieber) ohne SARS-CoV-2 positive wurden 3 von 154 Patienten im Verlauf invasiv beatmet. Die AUROC war zwar mit 0,72 noch akzeptabel, jedoch war der Wert nicht signifikant (Signifikanzniveau 0,20) und die Fallgruppe zu klein.

Betrachtet man innerhalb dieser Infektanamnesekohorte alle Patienten inkl. der SARS-CoV-2-positiven, bzgl. des Endpunktes jegliche Art von Beatmung, so bleiben die Ergebnisse weiterhin ungenügend, wobei sich im T-Test aber ein Trend zeigt: 23 von 225 Patienten beatmet, Mittelwert 64,16 pmol/L, Standardabweichung 86,58 vs. Mittelwert 29,80 pmol/L, Standardabweichung 58,33,  $p = 0,076$ , AUROC 0,688,  $p < 0,001$ ).

Ein vergleichbar ungenügendes Ergebnis wird im T-Test erzielt bzgl. Intubation ( $p = 0,131$ ), ECMO (2 Patienten,  $p = 0,836$ ) und NIV (8 Patienten,  $p = 0,209$  Mittelwert (Standardabweichung) 88,13 pmol/L (119,79) vs. 29,45 pmol/L (60,72)), was sich jedoch bei größerer Fallgruppe ändern könnte.

### **Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber oder Dyspnoe**

10/413 Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Husten und Fieber mußten im Verlauf intubiert werden. Die AUROC war hier in Vergleich mit der spezifischeren Anamnesegruppe deutlich verbessert, an der Grenze zwischen akzeptabel und gut mit 0,78. Der Wert war im Gegensatz zu der anderen Gruppe mit einem Niveau 0,002 signifikant und das 95% Konfidenzintervall (0,664 – 0,897) zeigte eine schlechte bis exzellente Testqualität. Ein Grenzwert wäre denkbar bei 49 pmol/L mit Sensitivität von 70% und Spezifität von 78% oder in Anbetracht der Schwere der Komplikation bei 40,14 pmol/L mit Sensitivität 80% und nur geringfügig schlechterer Spezifität von 74%.

Erweitert man diese Anamnesekohorte um die SARS-CoV-2 positiven Patienten und betrachtet den Endpunkt jede Form von Beatmung, zeigt der T-Test eine deutliche und signifikante Mittelwertdifferenz (41 vs. 465 Patienten, 102,97 vs. 35,67 pmol/L,  $p = 0,003$ ), auch die ROC-Analyse zeigt einen akzeptablen Wert (AUROC 0,737, 95%-KI 0,660 – 0,813,  $p < 0,001$ , Grenzwert 16,88 pmol/L, Sensitivität 76%, Spezifität 59%).

Bzgl. des Endpunktes Intubation zeigt sich ein grenzwertig signifikanter Mittelwertunterschied ( $p = 0,052$ ). Bei 21 intubierten Patienten hatte das initiale Copeptin bei 98,00 pmol/L gelegen (Standardabweichung 141,82), bei den übrigen Patienten bei 33,72 pmol/L (Standardabweichung 68,85 pmol/L).

4 Patienten wurden in dieser Anamnesegruppe mittels ECMO therapiert, wobei die Fallzahl für eine valide Auswertung zu gering ist (Mittelwert 74,65 pmol/L vs. 33,72 pmol/L, rechnerisch  $p = 0,238$ ).

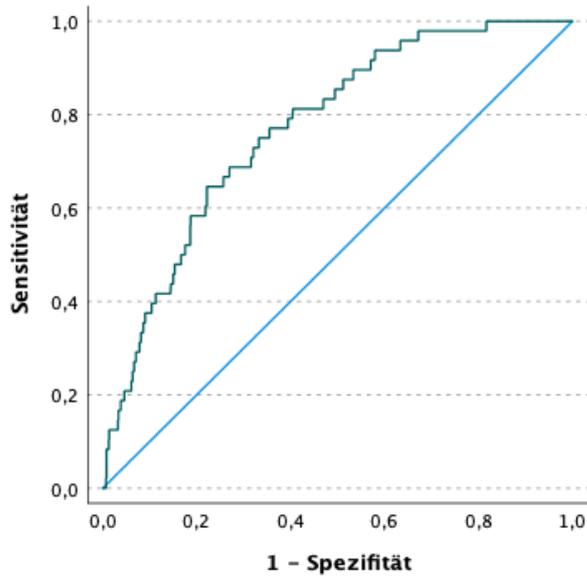
### **Patienten mit Dyspnoe**

In der Anamnesegruppe der Patienten mit Dyspnoe unter Einschluß der SARS-CoV-2-positiven Patienten zeigte sich eine gerade nicht mehr signifikante Mittelwertdifferenz bzgl. des Endpunktes NIV gegenüber keiner Beatmung (12 vs. 195 Patienten, 120,03 pmol/L vs. 36,09 pmol/L,  $p = 0,060$ ).

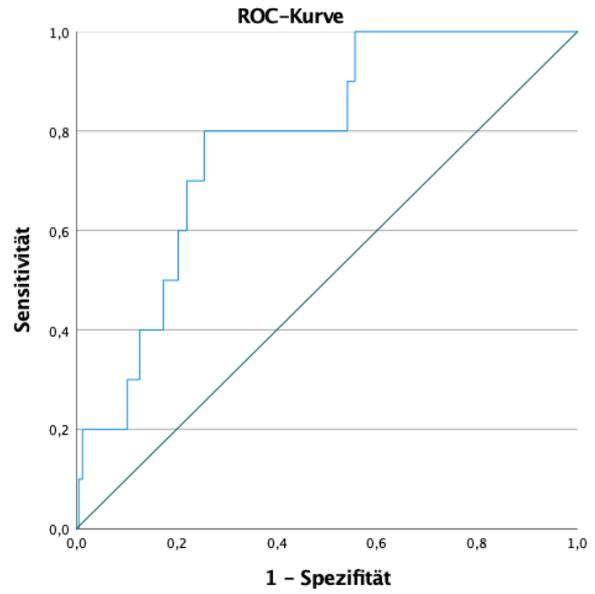
16 Patienten mit Dyspnoe wurden intubiert, ihr Copeptinmittelwert (115,67 pmol/L, Standardabweichung 158,42) war mit einem Signifikanzniveau von 0,064 ebenfalls gerade nicht mehr signifikant unterschiedlich zum Mittelwert der nicht beatmeten 195 Patienten (36,09 pmol/L, Standardabweichung 76,05). In der ROC-Analyse ergab sich in dieser Gruppe ein gerade noch akzeptabler Wert von 0,725 ( $p < 0,001$ , 95%-KI 0,599 – 0,851, Grenzwert 21,79 pmol/L, Sensitivität 75%, Spezifität 61%).

Bzgl. ECMO ist bei einer Fallzahl von lediglich 3 eine valide Auswertung nicht möglich, rechnerisch läge die AUROC bei 0,817 ( $p < 0,001$ ), der Mittelwert ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich (93,90 vs. 36,09 pmol/L).

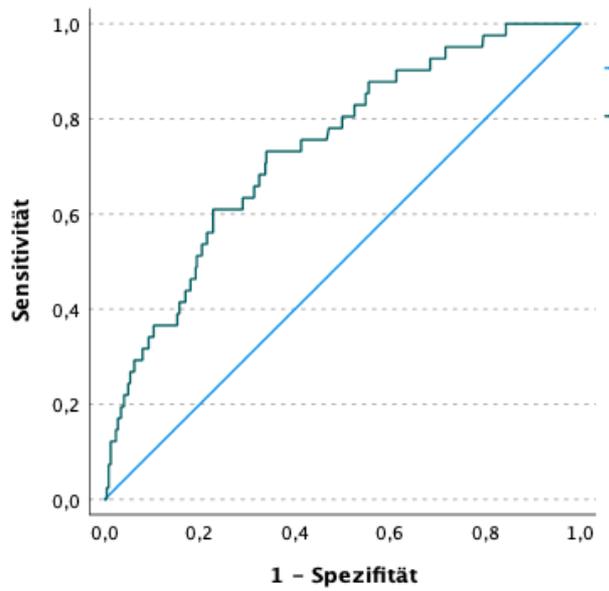
Betrachtet man jedoch den Endpunkt jegliche Form von Beatmung, zeigt sich ein gutes Ergebnis, wobei hier die Fallzahl eine valide Auswertung zuläßt. 31 von 364 Patienten wurden mittels NIV, Intubation und ECMO versorgt, der Mittelwert dieser lag bei 115,25 vs. 38,67 pmol/L,  $p = 0,006$ , AUROC 0,762, 95%-KI 0,681 – 0,844,  $p < 0,001$ , Grenzwert 24,01 pmol/L Sensitivität 74%, Spezifität 65%.



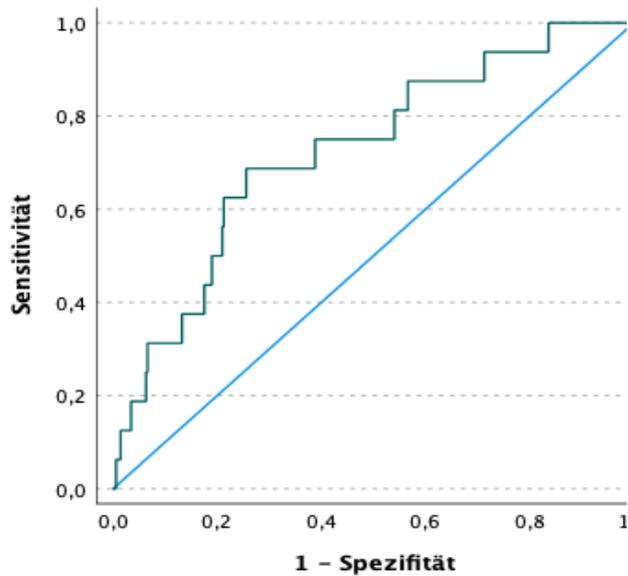
**ROC-Kurve bei allen Patienten inkl. SARS-CoV-2 bzgl. Beatmung**



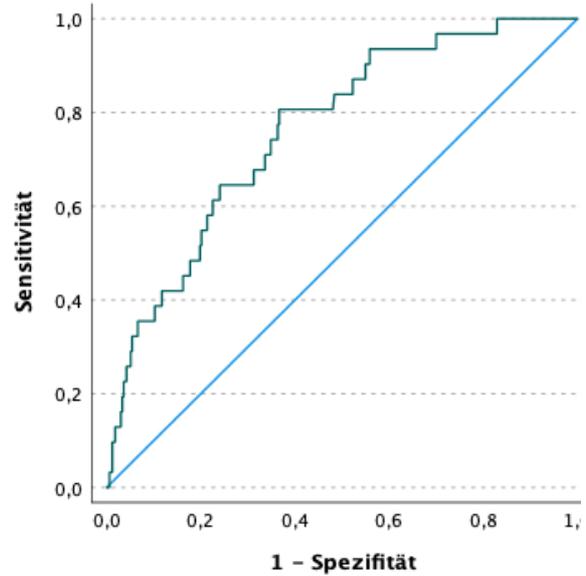
**ROC-Kurve bei Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Husten und Fieber bzgl. Intubation**



**ROC-Kurve bei Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Husten und Fieber inkl. SARS-CoV-2 bzgl. Beatmung**



ROC-Kurve bei Patienten mit Dyspnoe inkl. SARS-CoV-2 bzgl. Intubation



ROC-Kurve bei Patienten mit Dyspnoe inkl. SARS-CoV-2 bzgl. Beatmung

	Anzahl der Patienten, n	Copeptin-Mittelwert, pmol/L (Standardabweichung)	Levene-Test der Varianzgleichheit	Signifikanzniveau, 2-seitig	T-Wert	df
Alle Patienten inkl SARS-CoV-2; keine Beatmung vs. jegliche Beatmung	48/1020	120,9/39,6 (161,6/93,1)	<0,001	0,001	-3,460	48,478
Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber inkl. SARS-CoV-2; keine Beatmung vs. Beatmung	23/202	64,2/29,8 (86,6/58,3)	0,014	0,076	-1,856	24,326
Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber inkl. SARS-CoV-2; keine Beatm. vs. NIV	8/180	88,1/29,5 (119,7/60,7)	0,005	0,209	-1,379	7,161
Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber inkl. SARS-CoV-2; keine Beatm. vs. Intubation	13/180	56,1/29,5 (67,9/60,7)	0,307	0,131	-1,517	191
Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber inkl. SARS-CoV-2; keine Beatm. vs. ECMO	2/180	20,5/29,5 (5,1/60,7)	0,460	0,836	0,207	180
Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber oder Dyspnoe inkl. SARS-CoV-2; keine Beatm. vs. Beatmung	41/465	102,97/35,7 (134,4/71)	<0,001	0,003	3,169	41,994
Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber oder Dyspnoe	16/417	116,6/33,7 (140,7/68,8)	<0,001	0,033	-2,344	15,277

inkl. SARS-CoV-2; keine Beatm. vs. NIV						
Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber oder Dyspnoe inkl. SARS-CoV-2; keine Beatm. vs. Intubation	21/417	98/33,7 (141,8/68,9)	0,001	0,052	-2,065	20,477
Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber oder Dyspnoe inkl. SARS-CoV-2; keine Beatm. vs. ECMO	4/417	74,7/33,7	nicht signifikant	0,238		
Patienten mit Dyspnoe inkl. SARS-CoV-2; keine Beatm. vs. NIV	12/195	120,0/36,1	nicht signifikant	0,060		
Patienten mit Dyspnoe inkl. SARS-CoV-2; keine Beatm. vs. Intubation	16/195	115,7/36,1 (158,4/76,1)	nicht signifikant	0,064		
Patienten mit Dyspnoe inkl. SARS-CoV-2; keine Beatm. vs. ECMO	3/195	93,9/36,1	nicht signifikant	nicht signifikant		
Patienten mit Dyspnoe inkl. SARS-CoV-2; keine Beatm. vs. Beatmung	31/333	115,3/38,7 (141,5/78,8)	<0,001	0,006	2,971	31,755

#### T-Test Endpunkt Beatmung

### 3.1.7. Mortalität

#### Alle Patienten

Der Mittelwert von Copeptin aller 896 Patienten, welche während des ambulanten oder stationären Aufenthaltes bei uns überlebten, lag bei 38,91 pmol/L mit Standardabweichung 91,35. Der Mittelwert der 33 bei uns verstorbenen Patienten lag bei 212,16 pmol/L mit Standardabweichung 223,60, dieser war mit einem Signifikanzniveau  $< 0,001$  und einem T-Wert von -4,438 signifikant höher als der aller überlebenden Patienten.

In der ROC-Analyse inklusive der SARS-CoV-2-positiven Patienten lag die AUROC für Exitus letalis (49 Patienten) im guten Bereich bei 0,854 ( $p < 0,001$ , 95%-KI 0,806-0,901, Grenzwert 48,32 pmol/L, Sensitivität 76%, Spezifität 72%, der T-Test zeigte hier ebenso eine signifikante Mittelwertdifferenz (162,57 pmol/L, Standardabweichung 197,57 vs. 37,51 pmol/L, Standardabweichung 87,29, T-Wert -4,410,  $p < 0,001$ ).

#### Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber

6 Patienten mit anamnestisch oder noch in der Notaufnahme klinisch festgestelltem Fieber und/oder Husten verstarben im Verlauf des Aufenthaltes. Der Mittelwert dieser lag bei 102,35 pmol/L (Standardabweichung 102,5) und war bei Signifikanzgleichheit nach Levene mit einem

T-Wert von -2,341 mit einem Niveau von 0,02 signifikant höher als der Mittelwert von Copeptin bei den 155 überlebenden Patienten (35,34 pmol/L; Standardabweichung 67,42).

Die ROC-Analyse zeigte analog zum T-Test in der Kohorte mit Infektanamnese eine gute prognostische Testeignung von Copeptin (6/161 Patienten, AUROC 0,84, Signifikanzniveau 0,004). Auch nach dem 95%-Konfidenzintervall (0,720 – 0,968) ist eine akzeptable bis exzellente Testqualität zu vermuten. Ein Grenzwert für Copeptin wäre bei 56,9 pmol/L bei guter Sensitivität von 83% bei Spezifität von 85% denkbar, wobei in Anbetracht der schweren Folgen einer zu niedrigen Risikoeinschätzung bei Erstvorstellung eine höhere Sensitivität bei niedrigerer Spezifität überdacht werden sollte.

### **Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Husten und Fieber**

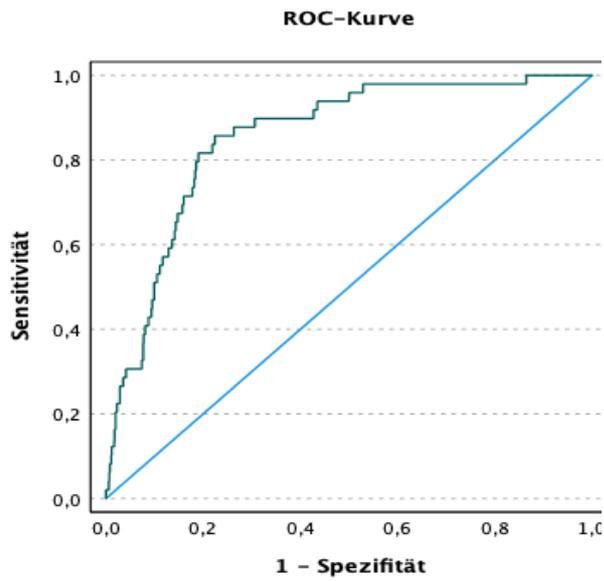
Folgend wird die Anamnese erweitert um Dyspnoe, welche die Patienten bereits in der Notaufnahme zum Zeitpunkt der Copeptinabnahme angaben. Patienten, welche erst im Verlauf des stationären Aufenthaltes Dyspnoe angaben, sind hier nicht berücksichtigt.

15/413 Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Husten mit Fieber verstarben während ihres Aufenthaltes, sie zeigten einen Mittelwert für Copeptin von 132,80 pmol/L mit Standardabweichung von 119,10, welcher mit einem Signifikanzniveau von 0,009 bei einem T-Wert von -2,991 signifikant höher war als der Mittelwert der überlebenden 398 Patienten von 40,01 pmol/L mit Standardabweichung 81,47.

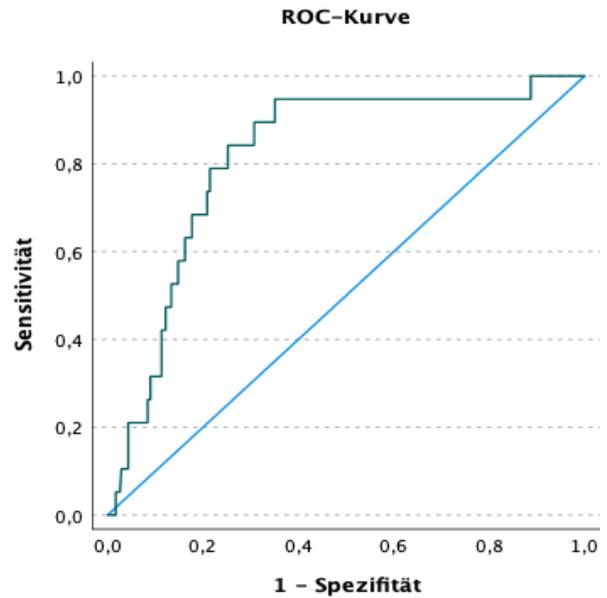
Auch der AUROC nach (0,87, 95 % KI 0,804 – 0,932, Signifikanzniveau < 0,001) stellt Copeptin bzgl. der Mortalität einen guten prognostischen Parameter dar. Als Grenzwert für Copeptin erscheint 59,23 pmol/L bei Sensitivität 80% und Spezifität 84% geeignet, jedoch sollte bei der Schwere dieser Komplikation wohl ein niedrigerer Grenzwert überlegt werden bspw. bei 30,18 pmol/L bei besserer Sensitivität von 93%, mit einer Spezifität von 70%.

### **Patienten mit Dyspnoe**

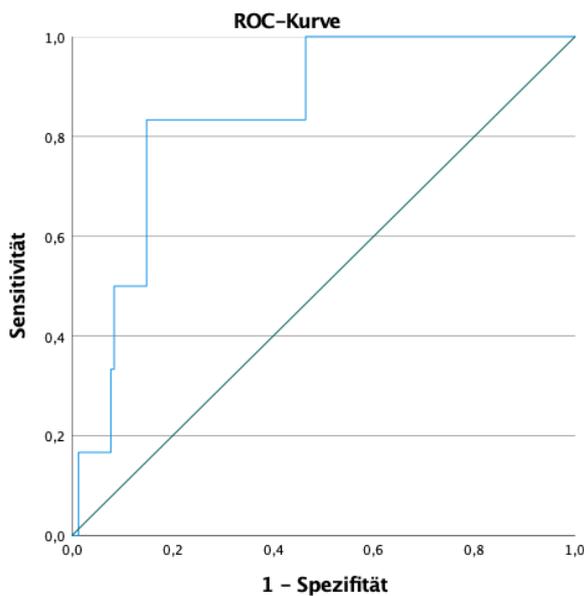
Der Mittelwert der Patienten mit Dyspnoe, unter nun Einschluß der SARS-CoV-2 positiven Patienten, welche bei uns verstarben (19 Patienten, 105,65 pmol/L, Standardabweichung 104,04) war signifikant höher als der Mittelwert der 345 überlebenden Patienten (41,86 pmol/L, Standardabweichung 86,27,  $p = 0,002$ ). Dies wurde in der ROC-Analyse bestätigt (AUROC 0,816,  $p > 0,001$ , 95%-KI 0,727 - 0,905, Grenzwert 46,32 pmol/L, Sensitivität 79%, Spezifität 79%).



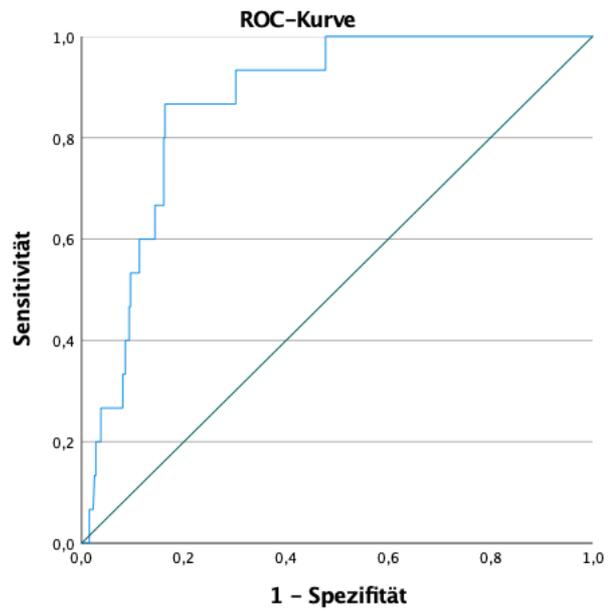
ROC-Kurve bei allen Patienten inkl. SARS-CoV-2 bzgl. Mortalität



ROC-Kurve bei Patienten mit Dyspnoe inkl. SARS-CoV-2 bzgl. Mortalität



ROC-Kurve bei Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber bzgl. Mortalität



ROC-Kurve bei Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Husten und Fieber bzgl. Mortalität

	Anzahl der Patienten, n	Copeptin-Mittelwert, pmol/L (Standardabweichung)	Levene-Test der Varianzgleichheit	Signifikanzniveau, 2-seitig	T-Wert	df
Alle Patienten	33/896	212,2/38,9 (223,6/91,4)	<0,001	< 0,001	-4,438	32,395

Alle Patienten inkl. SARS-CoV-2	49/1019	162,6/37,5 (197,6/87,3)	<0,001	<0,001	-4,410	48,905
Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber	6/155	102,4/35,3 (102,5/67,4)	0,196	0,020	-2,341	159
Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber oder Dyspnoe	15/398	132,8/40,0 (119,1/81,5)	0,005	0,009	-2,991	14,498
Patienten mit Dyspnoe inkl. SARS-CoV-2	19/345	105,7/41,9 (104,0/86,3)	0,126	0,002	-3,103	362

**T-Test Endpunkt Exitus letalis**

### **3.1.8. Endpunkt COPD**

Der Mittelwert von Copeptin aller 46 Patienten, bei welchen als beschwerdeursächlich eine Erst-diagnose oder Exazerbation einer COPD durch den betreuenden Arzt in Unkenntnis des Copep-tinwertes diagnostiziert wurde, lag bei 55,38 pmol/L mit Standardabweichung 91,74. Bei den 873 Patienten mit anderer Beschwerdeursache oder Patienten, bei welchen die Ursache nicht dargestellt werden konnte, betrug der Mittelwert 44,95 pmol/L mit Standardabweichung 105,06. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied der Mittelwerte vor.

In der Infektanamnesekohorte (Fieber oder Husten und Fieber) lag bei 7 von 154 Patienten eine Exazerbation oder Erstdiagnose einer COPD vor. Die AUROC ist mit 0,59 bei einer Signifikanz von 0,43 hier ebenso schlecht.

Bei den Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Husten mit Fieber war bei 38 die Ursache die Erstdiagnose oder Exazerbation einer COPD, wobei auch in dieser größeren Kohorte die AU-ROC mit 0,586 ungenügend war (Signifikanz 0,081).

Copeptin bietet diesen Daten nach keinen diagnostischen Mehrwert bei beiden Anamnesegrup-pen.

Im Gegensatz zu anderen Studien ist unsere Vergleichsgruppe jedoch das übrige, teilweise durchaus schwer erkrankte Notaufnahmekollektiv und keine gesunde Kohorte.

### **3.1.9. Endpunkt Influenza**

In der Gruppe der Patienten mit V.a. Influenza und durchgeführtem Influenzatest zeigte sich bei Nachweis von Influenza A oder B (47 Patienten) ein Copeptinmittelwert von 89,73 pmol/L mit Standardabweichung 200,98, welcher mit einem Niveau von 0,171 nicht signifikant unterschied-lich von dem Mittelwert der 80 Patienten mit negativem Influenzatest (Mittelwert 53,73 pmol/L) war.

In der Infektkohorte (Fieber oder Husten und Fieber) zeigte sich bei 26 der 154 Patienten eine Influenza als ursächlich. Die AUROC von 0,49 (Signifikanz 0,88) zeigte hier ebenso keinen gewinnbringenden Labortest an.

Bei 35/404 Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Husten mit Fieber wurde im Verlauf eine Influenza diagnostiziert, auch in dieser Anamnesekohorte war die AUROC mit 0,56 unzureichend.

### 3.1.10. Endpunkt Pneumonie

Der Mittelwert von Copeptin der 189 Patienten mit späterer Diagnose einer Pneumonie lag bei 61,46 pmol/L mit Standardabweichung 110,11 und war mit einem Signifikanzniveau von 0,02 bei Varianzungleichheit und einem T-Wert von -2,322 signifikant höher als der Mittelwert aller 739 anderen Patienten mit 40,92 pmol/L, Standardabweichung 102,00, inklusive aller Patienten mit anderen Erkrankungen und aller Patienten, welche ohne Hinweis auf schwere internistische Erkrankung aus der Notaufnahme in ihr häusliches Umfeld entlassen werden konnten. In der ROC-Analyse wurde für den Endpunkt Pneumonie jedoch kein ausreichender Wert erreicht (AUROC 0,593, Signifikanz < 0,001, 95%-KI 0,547 - 0,638).

#### Gruppenstatistiken

	Pneumonie für ROC	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Copeptin zum sortieren	0	739	40.9236103	102.002198	3.75221151
	1	189	61.4581058	110.113028	8.00954422

#### Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit					95% Konfidenzintervall der Differenz	
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehlerdifferenz	Unterer Wert	Oberer Wert
Copeptin zum sortieren	Varianzen sind gleich	7,308	,007	-2,429	926	,015	-20.534496	8.45279946	-37.123361	-3.9456304
	Varianzen sind nicht gleich			-2,322	276,184	,021	-20.534496	8.84487930	-37.946442	-3.1225495

In der Infektanamnesekohorte wurde bei 80 von 161 Patienten eine Pneumonie diagnostiziert. Die AUROC zeigt hier mit 0,53 bei Signifikanz von 0,50 ebenfalls keinen diagnostischen Nutzen.

135/413 Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Husten mit Fieber zeigten in der Notaufnahme oder im stationären Verlauf als Ursache der Beschwerden ebenfalls eine Pneumonie, auch in dieser Anamnesekohorte war die AUROC mit 0,54 unzureichend.

### **3.1.11. Endpunkt Lungenarterienembolie (LAE)**

Bei 87 Patienten bestand klinisch oder laborchemisch der Verdacht auf eine LAE. Der Copeptinmittelwert bei radiologischem Nachweis einer LAE (CT-Angiographie pulmonalis, 39 Patienten, Mittelwert 34,24 pmol/L mit Standardabweichung 80,07) war nicht signifikant unterschiedlich zu dem Mittelwert der Patienten ohne Nachweis einer LAE (22,21 pmol/L, Standardabweichung 56,82, Signifikanzniveau 0,42).

Zwischen zentraler, segmentaler, einseitiger und beidseitiger LAE mit oder ohne Rechtsherzbelastungszeichen wird hier nicht unterschieden.

In der Kohorte mit Fieber oder Husten und Fieber zeigte sich bei 5 von 154 Patienten eine Lungenarterienembolie. Die AUROC zeigte sich hier jedoch mit 0,55 und Signifikanz von 0,73 unzureichend.

413 Patienten (404 ausreichend dokumentiert) zeigten anamnestisch oder in der Notaufnahme Dyspnoe oder Husten oder Husten mit Fieber. Bei 25 dieser 413 Patienten wurde in der Notaufnahme oder im stationären Verlauf eine LAE diagnostiziert, wobei in dieser größeren Kohorte die AUROC mit 0,40 sogar noch schlechter war (Signifikanz 0,92). Copeptin bietet diesen Daten nach keinen diagnostischen Mehrwert bei V.a. LAE.

### **3.1.12. Endpunkt Lungenödem**

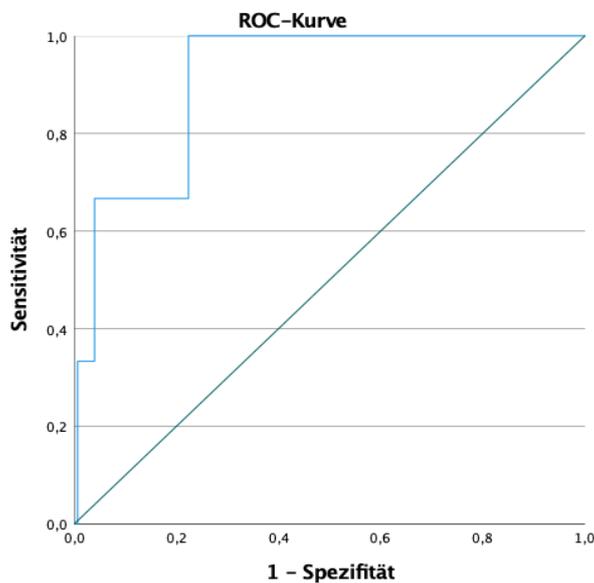
#### **Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber**

Die Fläche unter der Kurve (AUROC) bzgl. Lungenödem bei Patienten mit anamnestisch oder noch in der Notaufnahme festgestelltem Fieber oder Husten und Fieber lag bei 0,91, (Signifikanzniveau 0,02). Bzgl. Lungenödem wird nicht unterschieden, ob dieses bereits initial vorlag oder sich im Verlauf des Aufenthaltes entwickelte. Für eine valide Grenzwertbestimmung erscheinen 3 Lungenödem-positive Patienten von 155 jedoch zu gering, ein Wert um 48,3 pmol/L erreicht rechnerisch jedoch eine gute Sensitivität von hier 100% bei einer weiterhin guten Spezifität von 88%. Bei einem Konfidenzintervall zwischen 0,8 und 1,0 kann damit gerechnet werden, daß der Copeptintest auch bei einer größeren Fallzahl einen guten bis sehr guten diagnostischen Wert besäße.

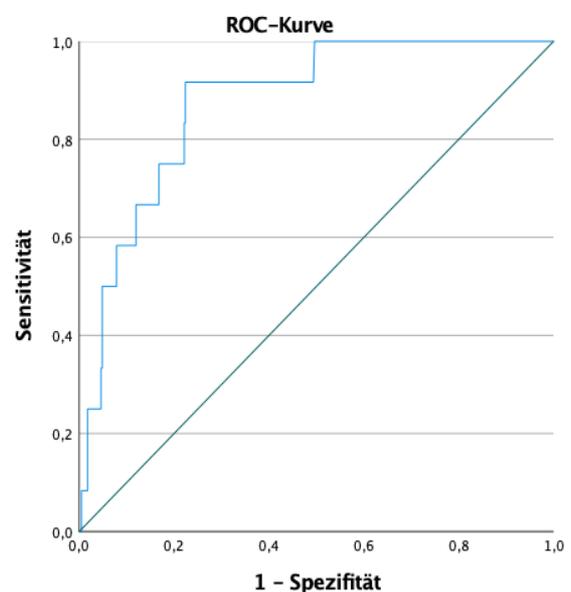
#### **Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber oder Dyspnoe**

Die AUROC wurde weiterhin berechnet für die 413 Patienten (405 ausreichend dokumentiert) mit anamnestisch oder in der Notaufnahme festgestellter Dyspnoe oder Fieber oder Husten mit

Fieber. 12 dieser Patienten zeigten in der Notaufnahme oder im stationären Verlauf ein Lungenödem, wobei die AUROC mit 0,88 (95%-Konfidenzintervall 0,797 - 0,955, Std.-Fehler 0,040) gut war bei einem sehr guten Signifikanzniveau  $< 0,001$ . Ein sinnvoller Copeptingrenzwert ergäbe sich beispielsweise bei 47,54 pmol/L mit einer Sensitivität von 92% mit einer Spezifität von 78%. Angesichts der Schwere der Komplikation eines Lungenödems und der Notwendigkeit einer raschen, wenn nicht sogar intensivmedizinischen Behandlung, kann ein weniger spezifischer aber sensitiverer Grenzwert in Erwägung gezogen werden, beispielsweise um 29,51 pmol/L, wobei die Sensitivität hier mit 92% beinahe alle Lungenödeme dargestellt worden wären bei einer noch akzeptablen Spezifität um 68 %.



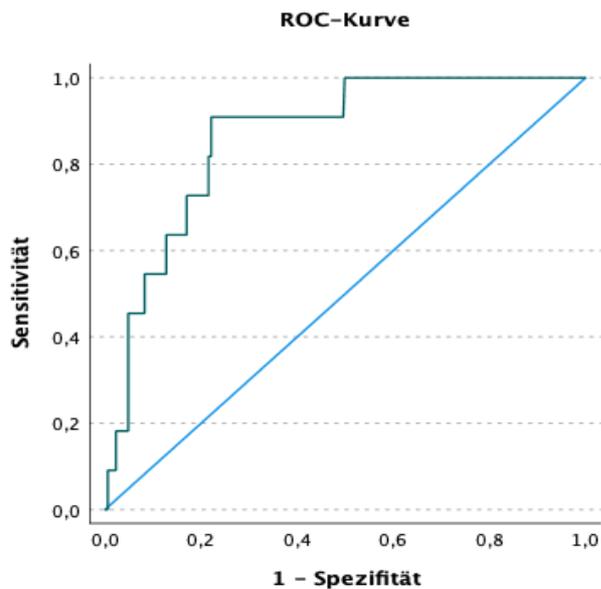
**ROC-Kurve bei Patienten mit Fieber oder Husten und Fieber bzgl. Lungenödem**



**ROC-Kurve bei Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Husten und Fieber bzgl. Lungenödem**

### **Patienten mit Dyspnoe**

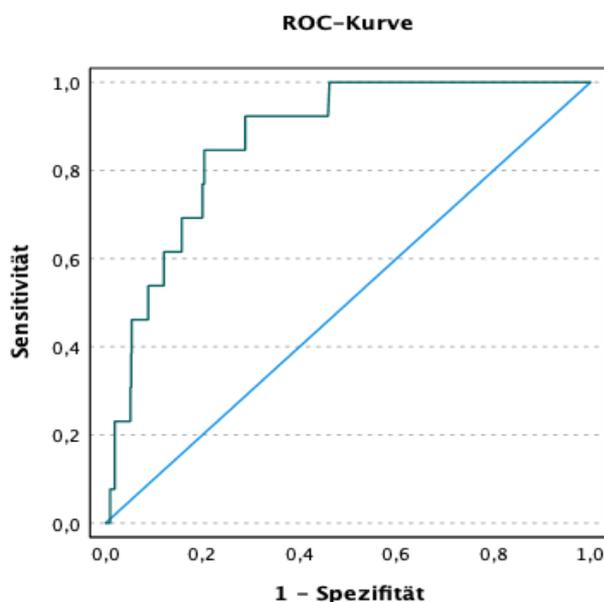
Bei den Patienten mit initial Dyspnoe unter nun Inklusion der SARS-CoV-2-positiven Patienten war der Mittelwert von Copeptin bei den 11 Patienten mit Lungenödem (163,12 pmol/L, Standardabweichung 165,58) signifikant höher als bei den Patienten ohne nachgewiesenes Lungenödem (353 Patienten, Mittelwert 41,51 pmol/L, Standardabweichung 82,51,  $p = 0,035$ ). Die AUROC für Lungenödem lag hier bei guten 0,865 ( $p < 0,001$ , 95%-KI 0,781 – 0,948, Grenzwert 48,53 pmol/L, Sensitivität 82%, Spezifität 78%).



**ROC-Kurve bei Patienten mit Dyspnoe inkl. SARS\_CoV-2  
bzgl. Lungenödem**

### **Alle Patienten**

In der Gruppe aller Patienten unter Inklusion der SARS-CoV-2-positiven Patienten war der Mittelwert von Copeptin bei den 13 Patienten mit Lungenödem (167,80 pmol/L, Standardabweichung 165,63) ebenfalls signifikant höher als bei den Patienten ohne nachgewiesenes Lungenödem (1055 Patienten, Mittelwert 41,72 pmol/L, Standardabweichung 96,57,  $p = 0,018$ ). Die AUROC für Lungenödem lag hier vergleichbar gut bei 0,867 ( $p < 0,001$ , 95%-KI 0,798 – 0,937, Grenzwert 48,53 pmol/L, Sensitivität 77%, Spezifität 80%).



**ROC-Kurve bei allen Patienten inkl. SARS-CoV-2  
bzgl. Lungenödem**

	Anzahl der Patienten, n	Copeptin-Mittelwert, pmol/L (Standardabweichung)	Levene-Test der Varianzgleichheit	Signifikanzniveau, 2-seitig	T-Wert	df
Alle Patienten inkl. SARS-CoV-2	13/1055	167,8/41,7 (165,6/96,6)	0,002	0,018	-2,738	12,101
Patienten mit Dyspnoe inkl. SARS-CoV-2	11/353	163,1/41,5 (165,6/82,5)	0,002	0,035	-2,426	10,155

#### **T-Test Endpunkt Lungenödem**

### **3.1.13. Endpunkt Myokardinfarkt**

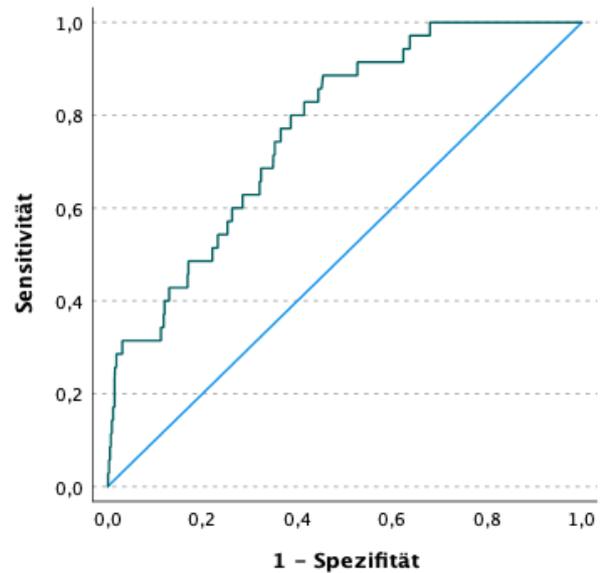
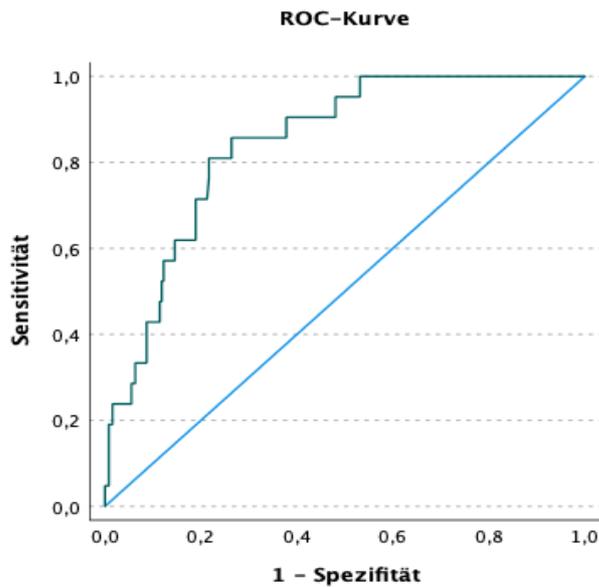
In der Anamnesekohorte der Patienten mit Angina pectoris wurde bei 21 Patienten ein Myokardinfarkt nachgewiesen. In der Gruppe aller Patienten hingegen war die Zahl deutlich höher und lag bei 35. Diese Fallzahlen ändern sich unter Inklusion der SARS-CoV-2-positiven Patienten nicht.

#### **Patienten mit pectanginösen Beschwerden**

In der Gruppe der Patienten mit pectanginösen Beschwerden (275 Patienten) hatten 21 einen Myokardinfarkt (STEMI oder NSTEMI). Der Copeptinmittelwert bei Ausschluß Myokardinfarkt war 24,06 pmol/L (Standardabweichung 67,72), er war mit einem Signifikanzniveau von 0,035 signifikant niedriger als der Mittelwert der Patienten mit Myokardinfarkt (144,84 pmol/L, Standardabweichung 244,42). Die AUROC lag hier bei guten 0,843 (Signifikanz < 0,001, 95%-KI 0,773 - 0,913, Grenzwert 19,94 pmol/L, Sensitivität 76%, Spezifität 78%).

#### **Alle Patienten**

In der Gesamtheit aller Patienten zeigte sich eine höhere Anzahl von Herzinfarkten (35 statt 21). Der Copeptin-Mittelwert der 1033 Patienten ohne Nachweis eines Myokardinfarktes lag bei 38,83 pmol/L (Standardabweichung 86,84) und war signifikant niedriger als der der Patienten mit Nachweis eines STEMI oder NSTEMI (35 Patienten, 173,67 pmol/L, Standardabweichung 204,36,  $p = 0,002$ ). Die AUROC liegt erwartungsgemäß etwas schlechter als in der Anamnesekohorte mit Angina pectoris, jedoch noch im akzeptablen Bereich (AUROC 0,768, 95%-KI 0,701 - 0,838, Grenzwert 18,97 pmol/L, Sensitivität 77 %, Spezifität 63%).



ROC-Kurve bei Patienten mit Angina pectoris inkl. SARS-CoV-2 bzgl. Myokardinfarkt

ROC-Kurve bei allen Patienten inkl. SARS-CoV-2 bzgl. Myokardinfarkt

### Alle Patienten STEMI vs. NSTEMI

Betrachtet man die Gruppe der 35 Patienten mit nachgewiesenem Myokardinfarkt (laborchemisch, in EKG oder Koronarangiographie), lag der Mittelwert für Copeptin bei den 30 Patienten mit Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (NSTEMI) bei 135,70 pmol/L mit Standardabweichung von 192,05. Der Mittelwert bei den 5 Patienten mit STEMI lag bei 401,49 pmol/L mit Standardabweichung 384,67 und war bei Varianzungleichheit hier nicht signifikant unterschiedlich, was in der geringen Fallzahl begründet sein könnte.

	Anzahl der Patienten, n	Copeptin-Mittelwert, pmol/L (Standardabweichung)	Levene-Test der Varianzgleichheit	Signifikanzniveau, 2-seitig	T-Wert	df
Patienten mit Angina pectoris	21/254	144,8/24,1 (244,4/67,7)	<0,001	0,035	-2,257	20,255
Alle Patienten inkl. SARS-CoV-2	35/1033	173,7/38,8 (240,4/86,8)	<0,001	0,002	-3,311	34,301
Alle Patienten, STEMI vs. NSTEMI	5/30	401,5/135,7 (384,7/192,1)	0,028	0,199	-1,514	4,338

T-Test Endpunkt Myokardinfarkt

### **3.2. Performance von Copeptin bei bekannter Hauptdiagnose**

Im Folgenden werden Copeptinwerte für verschiedene Endpunkte verglichen bei Patienten, bei welchen die Hauptdiagnose bereits feststeht.

#### **3.2.1. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)**

Betrachtet werden Patienten mit beschwerdeursächlicher COPD (Erstdiagnose oder Exazerbation). Patienten mit COPD als Nebenerkrankung, welche bei dem betrachteten Aufenthalt nicht im Vordergrund steht, werden nicht miteinbezogen.

#### **Korrelation von Copeptin mit Aufenthaltsdauer und Aufenthaltsdauer auf Intensivstation bei COPD (Lineare Regression)**

Bei Patienten mit als beschwerdeursächlich diagnostizierter COPD zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zu Aufenthaltsdauer oder Aufenthaltsdauer auf Intensivstation.

#### **Stationäre Aufnahme bei COPD**

Der Copeptinmittelwert der 3 Patienten, welche mit dieser Erkrankung aus der Notaufnahme direkt nach Hause entlassen werden konnten, lag bei 47,10 pmol/L (Standardabweichung 60,39), er war nicht signifikant niedriger als der Mittelwert von 55,96 pmol/L bei den 43 Patienten, welche stationär aufgenommen wurden. Der T-Test ist bei geringer Fallzahl nicht valide.

#### **Aufnahme auf Intensivstation bei COPD**

Betrachtet man bei Patienten mit beschwerdeursächlicher COPD jedoch den Mittelwert der 11 Patienten, welche im Verlauf auf die Intensivstation verlegt werden mußten, so war dieser mit 137,27 pmol/L (Standardabweichung 146,14) mit einem Niveau von 0,036 signifikant höher als der Mittelwert der 35 Patienten, welche durchgehend auf Normalstation behandelt werden konnten (Mittelwert 29,65 pmol/L, Standardabweichung 44,78).

Die ROC-Analyse bestätigt bei diesen 11/46 Patienten das Ergebnis des T-Tests und ergibt einen akzeptablen Wert von 0,77 (95%-KI 0,567 – 0,965), welcher signifikant war (Niveau 0,008). Ein Grenzwert für Copeptin errechnet sich bei 21,5 pmol/L für eine Sensitivität von 82% bei einer Spezifität von 66%.

### **Sepsis bei COPD**

2/46 Patienten mit COPD als Hauptdiagnose zeigten im Verlauf des stationären Aufenthaltes eine Sepsis, die AUROC war mit 0,93 (95%-KI 0,857 – 1,000) exzellent und signifikant mit einem Niveau von 0,04. Bei dieser geringen Fallzahl ist dies jedoch nicht valide und eine Grenzwertbestimmung erscheint nicht zielführend. Eine erneute Rechnung mit höherer Fallzahl sollte erfolgen.

### **Organversagen bei COPD**

21/46 Patienten zeigten im Verlauf des stationären Aufenthaltes ein Organversagen nach unilineare Regression berichteten Kriterien. Die AUROC hierfür war mit 0,75 (95%-KI 0,602 – 0,899) akzeptabel und signifikant (0,004), ein Copeptingrenzwert ergäbe sich bei 18,9 pmol/L mit Sensitivität von 81% und Spezifität von 72%.

Betrachtet man das größere Kollektiv unter Inklusion der SARS-CoV-2-positiven Patienten, erlitten 26 von 62 COPD-Patienten ein Organversagen. Der Mittelwert dieser lag bei 82,94 pmol/L (Standardabweichung 113,59) signifikant höher als der der Patienten ohne dokumentiertes Organversagen (Mittelwert 25,25 pmol/L, Standardabweichung 24,16,  $p = 0,017$ ).

### **Intubation bei COPD**

4/46 Patienten wurden im Verlauf des stationären Aufenthaltes intubiert, wobei die AUROC mit 0,71 gerade noch akzeptabel war, jedoch ist dieser Wert mit 0,17 nicht signifikant und die Fallzahl zu gering.

### **Beatmung bei COPD, inkl. SARS-CoV-2**

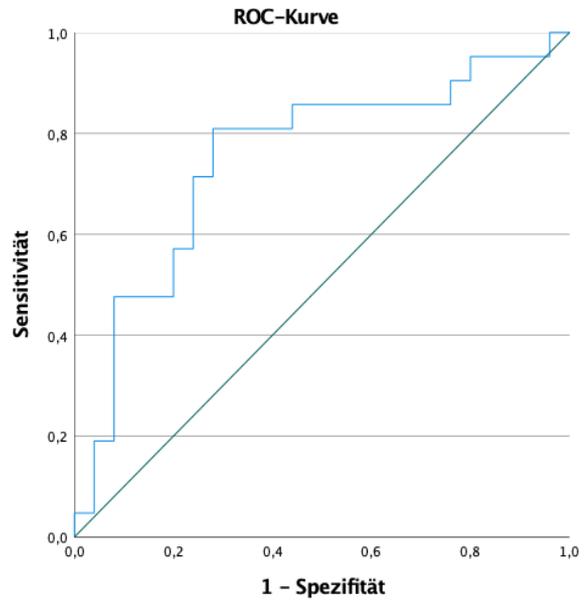
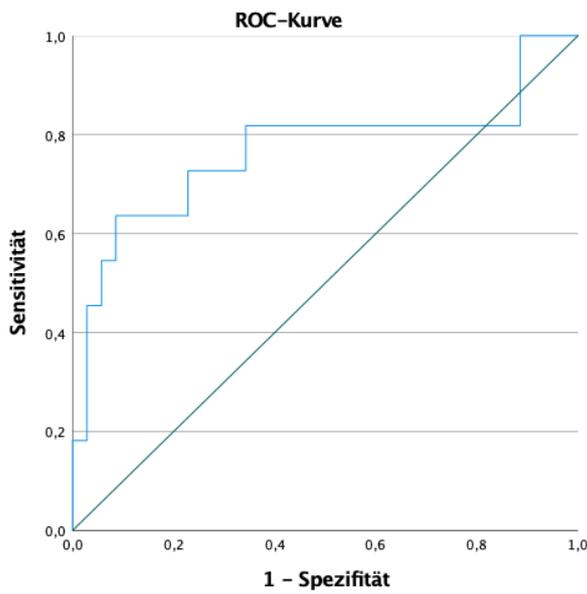
10 von 62 Patienten wurden während des Aufenthaltes beatmet und zeigten einen Trend ( $p = 0,002$ ) zu höheren Copeptinwerten (Mittelwert 129,7 vs. 34,01 pmol/L). Die ROC-Analyse hingegen zeigte eine akzeptable und signifikante Fläche (AUROC = 0,765, 95%-KI 0,599-0,932,  $p = 0,02$ , Grenzwert 29,03 pmol/L, Sensitivität 80%, Spezifität 69%).

### **Mortalität bei COPD**

2 Patienten mit beschwerdeursächlicher COPD verstarben während ihres Aufenthaltes bei uns. Der Mittelwert dieser beiden Patienten lag bei 314,35 pmol/L (Standardabweichung 116,88). Er war bei Varianzgleichheit nach Levene mit einem Signifikanzniveau  $< 0,001$  und einem T-Wert von -5,087, signifikant höher als der Mittelwert der 44 überlebenden Patienten (43,62 pmol/L, Standardabweichung 72,31).

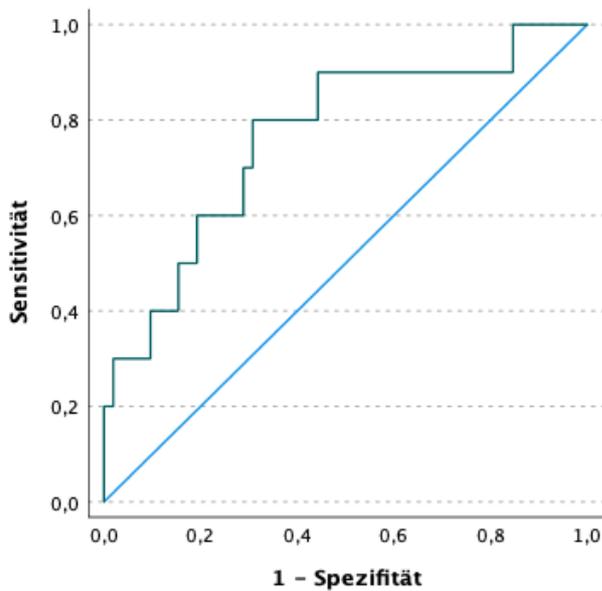
Die AUROC lag bei 0,97 (95%-KI 0,912 - 1,000,  $p = 0,03$ ), ein Grenzwert ergäbe sich formal bei einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 95% bei 194,2 pmol/L.

Die Gesamtfallzahl liegt bei den verstorbenen Patienten unter 30, somit sind für eine valide Beurteilung weitere Messungen notwendig.



ROC-Kurve Aufnahme auf Intensivstation bei COPD

ROC-Kurve Organversagen bei COPD



ROC-Kurve Beatmung bei COPD

	Anzahl der Patienten, n	Copeptin-Mittelwert, pmol/L (Standardabweichung)	Levene-Test der Varianzgleichheit	Signifikanzniveau, 2-seitig	T-Wert	df
Stationäre Aufnahme /Entlassung aus der Notaufnahme	43/3	56,0/47,1		nicht signifikant		
Aufnahme auf Intensivstation	11/35	137,3/29,6 (146,1/44,8)	<0,001	0,036	-2,407	10,596
Organversagen jeglicher Art inkl. SARS-CoV-2 Patienten	26/36	82,9/25,3 (113,6/24,2)	<0,001	0,017	2,550	26,642
Beatmung jeglicher Art inkl. SARS-CoV-2 Patienten	10/52	129,7/34,0 (155/44,2)	<0,001	0,084	1,938	9,284
Exitus letalis	2/44	314,4/43,6 (116,9/72,3)	0,334	<0,001	-5,087	44

#### T-Test COPD

### 3.2.2. Influenza

#### Stationäre Aufnahme bei Influenza

35 Patienten mit Influenza wurden stationär aufgenommen (Mittelwert von Copeptin 101,43 pmol/L, Standardabweichung 225,11), 14 Patienten wurden nicht aufgenommen (Mittelwert 48,59 pmol/L, Standardabweichung 96,3). Die Mittelwertdifferenz war nicht signifikant.

#### Aufnahme auf Intensivstation bei Influenza

7 Patienten mit Influenza wurden auf die Intensivstation aufgenommen (Mittelwert von Copeptin 190,13 pmol/L, Standardabweichung 373,75). Der Mittelwert war nicht signifikant höher als der Mittelwert der 42 Patienten, welche nicht intensivmedizinisch betreut wurden (Mittelwert 69,04 pmol/L, Standardabweichung 151,84).

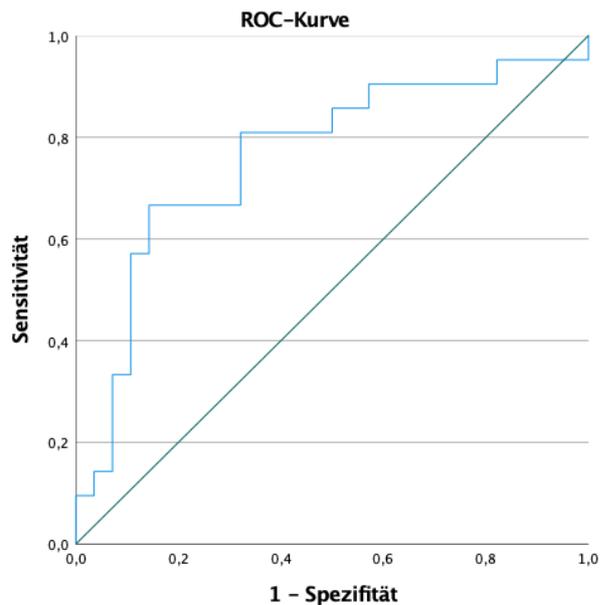
Die AUROC zeigte sich mit 0,62 ebenso ungenügend. Copeptin erscheint diesen Daten nach nicht geeignet zur Prognoseabschätzung bei diesem Kollektiv bzgl. dieses Endpunktes.

#### Sepsis bei Influenza

1 von 49 Patienten mit Influenza zeigte eine Sepsis, bei unzureichender Fallzahl ergibt sich rechnerisch eine AUROC von 1,00 (Signifikanzniveau 0,09). Eine erneute Analyse bei höherer Fallzahl sollte erfolgen.

### **Organversagen bei Influenza**

Die AUROC bzgl. Organversagens liegt bei 0,76 (95%-KI 0,619 – 0,905, 22 von 49 Patienten). Copeptin scheint in dieser Konstellation ein akzeptabler prognostischer Parameter zu sein bei hier gutem Signifikanzniveau von 0,002. Ein Grenzwert um 18,4 pmol/L zeigt eine Sensitivität von 81% bei einer Spezifität 68%. Der T-Test zeigte einen grenzwertig signifikanten Mittelwertunterschied auf (152,95 vs. 32,06 pmol/L,  $p = 0,055$ )



**ROC-Kurve Organversagen bei Influenza**

### **Intubation bei Influenza**

Die ROC-Analyse zeigte bei Patienten mit Influenza für den Endpunkt Intubationspflichtigkeit (1 von 49 Patienten) eine AUROC von 0,81, welche nicht signifikant war. Eine Analyse mit einem größeren Kollektiv könnte gewinnbringend sein.

### **Beatmung bei Influenza**

Für den Endpunkt Beatmung jeglicher Art (3 von 49 Patienten) zeigt sich ein ungenügendes Ergebnis, was auch bei dieser Fallzahl nicht ausreichend valide ist (Mittelwert 82,75 vs. 86,60 pmol/L,  $p = 0,975$ , AUROC 0,667,  $p = 0,287$ )

### **Mortalität bei Influenza**

2 Patienten mit Influenza verstarben während ihres Aufenthaltes (Mittelwert von Copeptin 682,55 pmol/L, Standardabweichung 488,54), 47 Patienten überlebten diese Erkrankung (Mit-

telwert 60,96 pmol/L, Standardabweichung 139,22). Bei Varianzungleichheit lag das Signifikanzniveau mit 0,32 nicht im akzeptablen Bereich. Die AUROC hingegen lag bei 0,99 (95%- KI 0,960 - 1,000, Signifikanz 0,02)

Auch hier ist die Fallzahl zu gering. Für eine valide Beurteilung sollten mehr Patienten eingeschlossen werden.

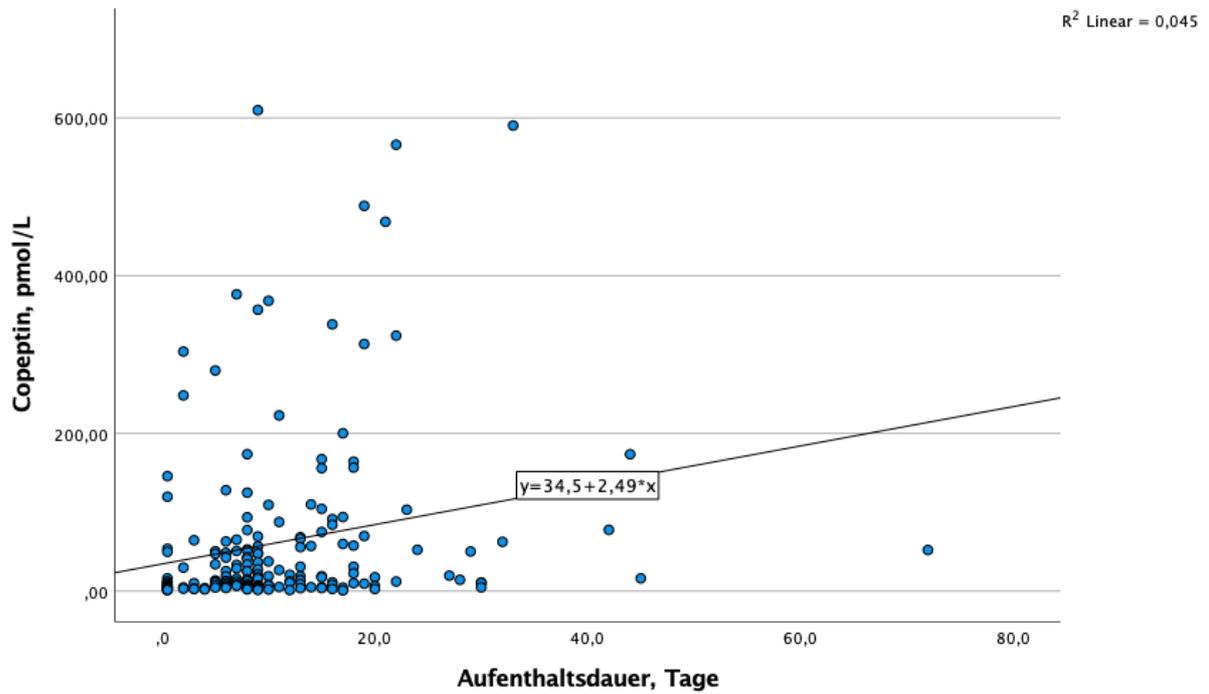
	Anzahl der Patienten, n	Copeptin-Mittelwert, pmol/L (Standardabweichung)	Levene-Test der Varianzgleichheit	Signifikanzniveau, 2-seitig	T-Wert	df
Stationäre Aufnahme / Entlassung aus der Notaufnahme	35/14	101,4/48,6 (225,1/96,3)	0,294	0,403	0,844	47
Organversagen jeglicher Art inkl. SARS-CoV-2 Patienten	22/27	153,0/32,1 (273,0/70,6)	0,008	0,055	2,023	23,297
Beatmung jeglicher Art, inkl SARS-CoV-2 Patienten	3/46	82,8/86,6 (79/203,2)	0,610	0,975	-0,32	47
Exitus letalis	2/47	682,6/61 (488,5/139,2)	0,002	0,322	-1,796	1,007

**T-Test Influenza**

### 3.2.3. Pneumonie

#### Stationäre Aufnahme und Aufenthaltsdauer bei Pneumonie

164 Patienten mit diagnostizierter Pneumonie wurden stationär behandelt (Mittelwert 67,86 pmol/L, Standardabweichung 116,08). Dieser Wert war mit einem Niveau von  $< 0,001$  signifikant höher als der Mittelwert der 25 Patienten, welche ambulant behandelt werden konnten (Mittelwert 19,46 pmol/L, Standardabweichung 36,78), der T-Wert lag bei 4,146. Zudem zeigte sich eine signifikante Korrelation (zweiseitiges  $p = 0,03$ ) von Copeptin und der Aufenthaltsdauer (Pearsonkoeffizient 0,213).



### ANOVA<sup>a</sup>

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1	Regression	103022,547	1	103022,547	8,852	,003 <sup>b</sup>
	Nicht standardisierte Residuen	2176454,69	187	11638,795		
	Gesamt	2279477,24	188			

a. Abhängige Variable: Copeptin zum sortieren

b. Einflußvariablen : (Konstante), Aufenthaltsdauer

### Korrelationen

		Copeptin zum sortieren	Aufenthaltsdauer
Korrelation nach Pearson	Copeptin zum sortieren	1,000	,213
	Aufenthaltsdauer	,213	1,000
Sig. (1-seitig)	Copeptin zum sortieren	.	,002
	Aufenthaltsdauer	,002	.
N	Copeptin zum sortieren	189	189
	Aufenthaltsdauer	189	189

### Koeffizienten<sup>a</sup>

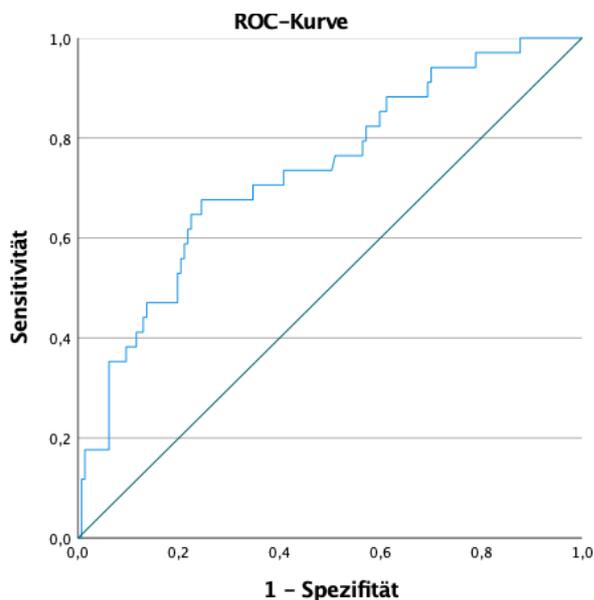
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.	95,0% Konfidenzintervalle für B		Korrelationen		
		Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler				Untergrenze	Obergrenze	Nullter Ordnung	Partiell	Teil
1	(Konstante)	34,495	11,988		2,878	,004	10,846	58,144			
	Aufenthaltsdauer	2,494	,838	,213	2,975	,003	,840	4,147	,213	,213	,213

a. Abhängige Variable: Copeptin zum sortieren

### **Aufnahme auf Intensivstation bei Pneumonie**

34 Patienten mit diagnostizierter Pneumonie wurden im Verlauf intensivpflichtig. Bei diesen lag der Mittelwert von Copeptin bei 140,03 pmol/L (Standardabweichung 170,74). Er war mit einem Niveau von 0,004 und einem T-Wert von -3,118 signifikant höher als der Mittelwert der übrigen 147 Pneumoniepatienten, welche keiner intensivmedizinischen Maßnahmen bedurften (Mittelwert 46,16 pmol/L, Standardabweichung 84,83).

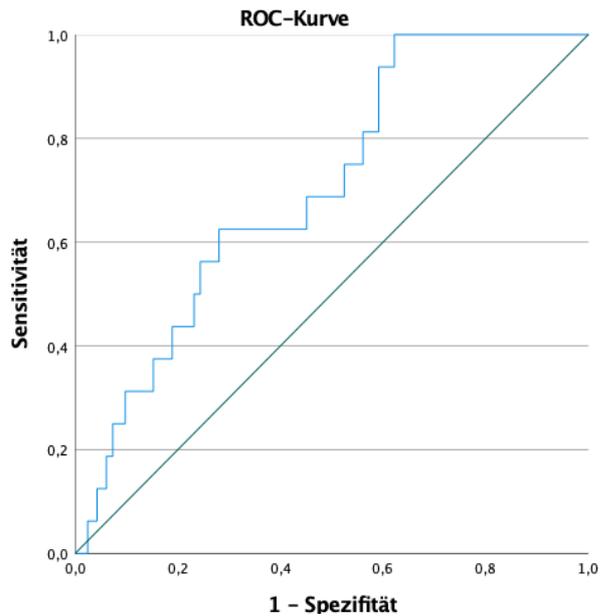
Die AUROC lag mit 0,73 (95%-KI 0,638 – 0,829) akzeptabel und war signifikant (Signifikanz < 0,001). Das Konfidenzintervall zeigt nur einen maximal guten Test an. Rechnerisch ergäbe sich bei einer Sensitivität von 82% und Spezifität von 43% ein Grenzwert von 10,9 pmol/L, was nicht sinnvoll erscheint. Bei höheren Grenzwerten wird die Sensitivität rasch schlechter wie beispielsweise mit 62% bei 52 pmol/L bei einer Spezifität von 78%.



**ROC-Kurve Aufnahme auf Intensivstation bei Pneumonie**

### **Sepsis bei Pneumonie**

16/180 Patienten mit Pneumonie wurden im Verlauf septisch nach o.g. Kriterien. Hierfür lag die AUROC bei 0,70 (95%-KI 0,588 - 0,820) gerade noch im akzeptablen Bereich, der Wert war mit einem Niveau von 0,007 signifikant. Auch hier wäre ein Grenzwert, welcher eine gute Sensitivität von 81% erreicht, wenig spezifisch (44%) und läge mit 12 pmol/L nahe an regelhaft in der Literatur angegebenen Normwerten.



**ROC-Kurve Sepsis bei Pneumonie**

### **Organversagen bei Pneumonie**

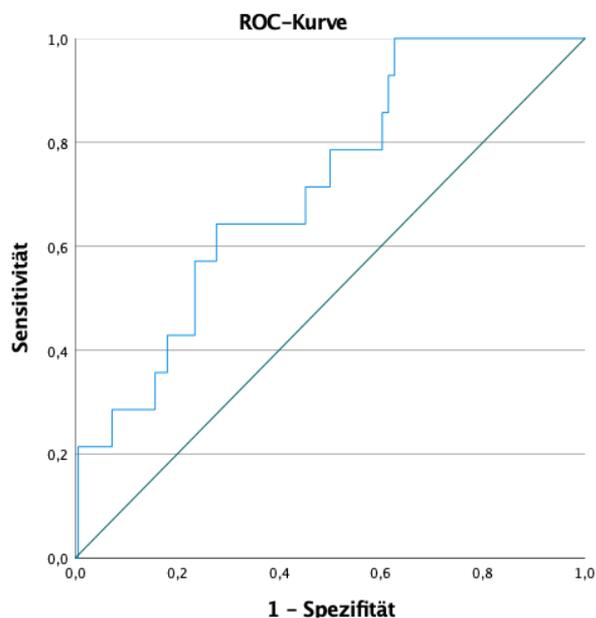
88/181 Patienten mit Pneumonie zeigten im Verlauf das Versagen mindestens eines Organs, hierfür lag die AUROC bei 0,68 nicht mehr im akzeptablen Bereich, der Wert war signifikant. Im T-Test hingegen zeigte sich ein signifikanter Mittelwertunterschied (92,99 vs. 32,2 pmol/L,  $p < 0,001$ ). Trotzdem erscheint Copeptin für diesen Endpunkt kein geeigneter prognostischer Parameter zu sein.

### **Intubation bei Pneumonie**

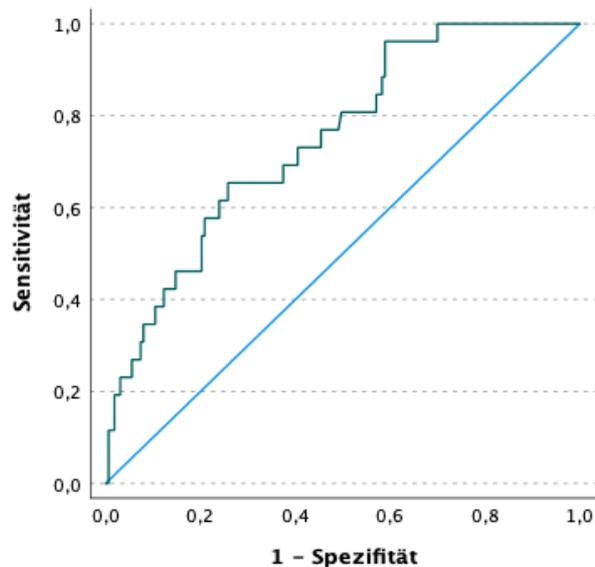
14/180 Patienten mit Pneumonie wurden im Verlauf intubationspflichtig, hierfür lag die AUROC bei 0,72 (95%-KI 0,591 – 0,842) im akzeptablen Bereich, der Wert war mit einem Niveau von 0,007 signifikant. Auch hier wäre ein Grenzwert, welcher eine gute Sensitivität von 79% erreicht, wenig spezifisch (50%) und läge mit 16 pmol/L nahe an regelhaft in der Literatur angegebenen Normwerten.

### **Beatmung bei Pneumonie**

Untersucht man den Endpunkt jegliche Art von Beatmung unter Einschluß der SARS-CoV-2-positiven Patienten, zeigt sich bei noch höherer Fallzahl (26 von 189 Patienten) ebenfalls ein gutes Ergebnis. Im T-Test waren die Mittelwerte der beatmeten und nicht beatmeten Patienten signifikant unterschiedlich (149,6 vs. 47,4 pmol/L, Standardabweichung 181,4 vs. 86,9,  $p = 0,009$ ), die ROC-Analyse bescheinigt einen akzeptablen Testwert (AUROC 0,749, 95%-KI 0,655 - 0,843,  $p < 0,001$ , Grenzwert 16,08 pmol/L, 77% Sensitivität, 55% Spezifität).



ROC-Kurve Intubation bei Pneumonie



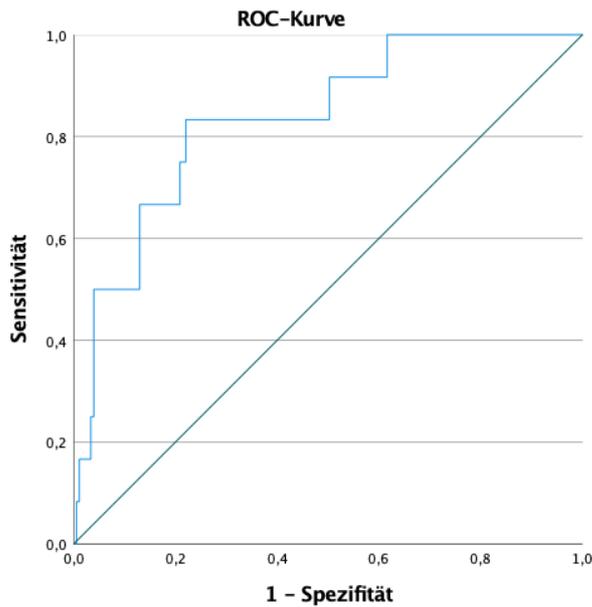
ROC-Kurve Beatmung bei Pneumonie inkl. SARS-CoV-2

### Mortalität bei Pneumonie

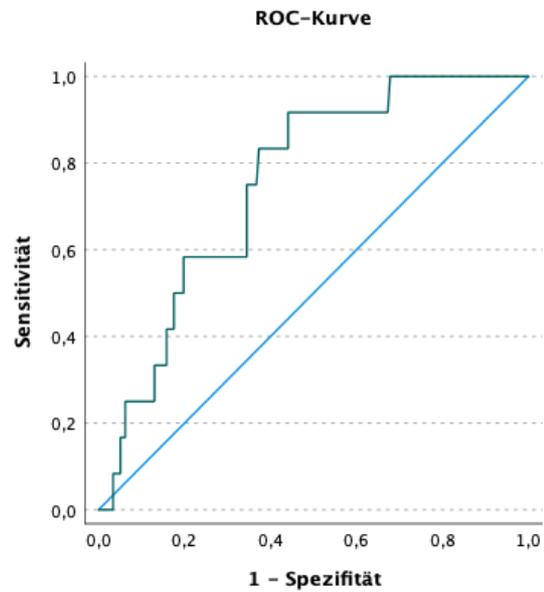
12 Patienten mit diagnostizierter Pneumonie verstarben während ihres Aufenthaltes bei uns. Der Mittelwert von Copeptin lag bei diesen bei 221,26 pmol/L, Standardabweichung 193,07. Er war mit einem Niveau von 0,011 und einem T-Wert von -3,038 signifikant höher als der Mittelwert der 177 überlebenden Patienten von 50,62 pmol/L mit Standardabweichung 93,61.

Die AUROC zeigte ebenfalls einen guten Wert mit 0,84 (95 % KI 0,722 – 0,948), welcher mit einem Niveau  $< 0,001$  signifikant war. Nach dem 95%-Konfidenzintervall sollte eine akzeptable bis exzellente Testqualität erreicht werden. Ein denkbarer Grenzwert ergibt sich bei 57 pmol/L mit einer Sensitivität von 83% bei einer Spezifität von 78%, wobei hier ggf. eine höhere Sensitivität von 92% bei 14,14 pmol/L und einer Spezifität von 50% gewählt werden kann.

Das initiale CRP war Copeptin deutlich unterlegen und erreichte hier keine signifikante Mittelwertdifferenz (Mittelwert bei Exitus letalis 16,37 mg/dl vs. 15,49 mg/dl bei Überleben,  $p = 0,899$ ), ebenso zeigte die ROC-Analyse eine ungenügende Testqualität (AUROC 0,554,  $p = 0,425$ ). Sogar das maximal erreichte CRP, welches sich aber kaum als Frühparameter eignet, verfehlte eine signifikante Mittelwertdifferenz (25,57 mg/dl vs. 16,67 mg/dl,  $p = 0,87$ ), lag aber zumindest besser als das initiale. Zumindest in der ROC-Analyse zeigte sich eine akzeptable Fläche (0,751,  $p < 0,001$ , 95%-KI 0,639 - 0,864, Grenzwert 18,25 mg/dl, Sensitivität 75%, Spezifität 65%).



ROC-Kurve Copeptin initial und Tod bei Pneumonie



ROC-Kurve CRP maximal und Tod bei Pneumonie

	Anzahl der Patienten, n	Copeptin-Mittelwert, pmol/L (Standardabweichung)	Levene-Test der Varianzgleichheit	Signifikanzniveau, 2-seitig	T-Wert	df
Stationäre Aufnahme	164/25	67,7/19,5 (116,1/36,8)	0,007	<0,001	4,146	113,614
Aufnahme auf Intensivstation	34/147	140/46,2 (170,7/84,8)	<0,001	0,004	-3,118	38
Organversagen jeglicher Art inkl. SARS-CoV-2 Patienten	91/98	92,99/32,2 (138,5/62,5)	<0,001	<0,001	3,841	123,124
Beatmung jeglicher Art, inkl. SARS-CoV-2 Patienten	26/163	149,6/47,4 (181,4/86,9)	<0,001	0,009	2,822	26,855
Exitus letalis	12/177	221,3/50,6 (193,1/93,6)	<0,001	0,011	-3,038	11,353

**T-Test Pneumonie**

**3.2.4. Lungenarterienembolie (LAE)**

Betrachtet werden folgend Patienten mit Lungenarterienembolie (LAE). Aufgrund der geringen Fallzahl unterscheiden wir nicht zwischen einseitiger, beidseitiger, segmentaler, zentraler LAE oder LAE mit oder ohne Rechtsherzbelastungszeichen. Im ersten Teilabschnitt wird die Korrelation von Copeptin und initialen sowie maximalen D-Dimeren als anerkanntem diagnostischen Parameter verglichen, danach die prognostische Performance der D-Dimere, welche im dritten Abschnitt mit der von Copeptin verglichen wird.

## **a) Korrelation von Copeptin und D-Dimeren**

### **Korrelation von Copeptin und initialen D-Dimeren bei Ausschluß oder Nachweis einer Lungenarterienembolie (Lineare Regression)**

Bei 53 Patienten mit Ausschluß oder Nachweis einer Lungenarterienembolie lag der Mittelwert von Copeptin bei 31,07 pmol/L mit Standardabweichung 57,47, der Mittelwert der initial bestimmten D-Dimere bei 4,94 g/ml mit Standardabweichung 7,71. Der Pearson-Korrelationskoeffizient zwischen Copeptin und D-Dimeren lag bei 0,238 und war mit einem beidseitigen Niveau von 0,086 (einseitig 0,043) nicht statistisch signifikant, jedoch kann von einem Trend ausgegangen werden.

### **Korrelation von Copeptin und maximalen D-Dimeren bei Ausschluß oder Nachweis einer Lungenarterienembolie (Lineare Regression)**

Zwischen Copeptin und den während des stationären Aufenthaltes maximal erreichten D-Dimere zeigte sich hingegen keine Korrelation.

Dies ist kein Beweis der Unabhängigkeit von D-Dimeren und Copeptin, gibt aber Hinweise auf einen möglicherweise unabhängigen Zusatznutzen von Copeptin.

## **b) Performance Vergleichsparameter bei LAE (D-Dimere)**

### **Intubation, ECMO und Mortalität bei LAE**

Von 43 Patienten mit LAE waren bei 25 die initialen D-Dimere dokumentiert, von diesen verstarb 1 Patient. Eine valide statistische Auswertung ist hier leider nicht möglich, dies trifft ebenso für den Endpunkt Intubation zu, eine ECMO wurde bei keinem dieser Patienten angelegt. Erwähnt sei jedoch der Wert der initialen D-Dimere des verstorbenen Patienten von 35,0 g/ml (Mittelwert der Überlebenden 8,225 g/ml, Standardabweichung 8,39).

### **Intensivpflichtigkeit bei LAE**

8 dieser 25 Patienten wurden im Verlauf intensivpflichtig, diesbezüglich zeigten bereits die initialen D-Dimere eine sehr gute Vorhersagekraft (AUROC 0,941, Signifikanz  $< 0,001$ , 95%-KI 0,849 - 1,000 Grenzwert 11,75 g/ml, Sensitivität 75%, Spezifität 94%). Auch im T-Test war der Mittelwert der initialen D-Dimere (19,400 g/ml, Standardabweichung 10,53) der später intensivpflichtigen Patienten mit einem Signifikanzniveau von 0,005 höher als der Mittelwert der nicht intensivpflichtigen Patienten (4,541 g/ml, Standardabweichung 4,55). Die maximal erreichten

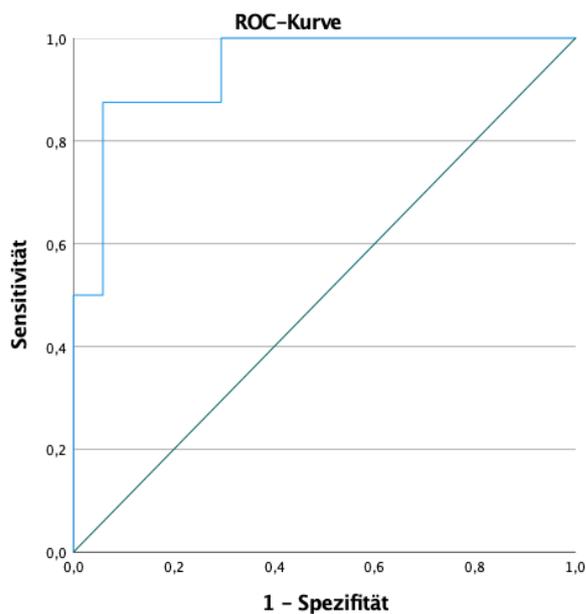
D-Dimere zeigten eine ähnliche, jedoch nicht bessere Vorhersagekraft (8/43, (26 suffizient dokumentierte) Patienten, AUROC 0,924, Signifikanz 0,001, 95%-KI 0,820 - 1,000, Grenzwert 12,9 g/ml, Sensitivität 75%, Spezifität 89%).

### Gruppenstatistiken

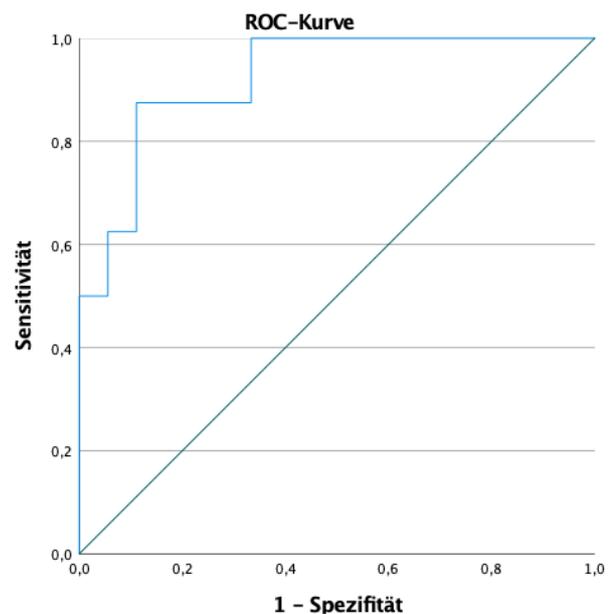
	Intensiv für ROC	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
D-Dimer_init	0	17	4,541	4,5507	1,1037
	1	8	19,400	10,5313	3,7234

### Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehlerdifferenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Unterer Wert	Oberer Wert
D-Dimer_init	Varianzen sind gleich	6,795	,016	-4,994	23	,000	-14,8588	2,9754	-21,0139	-8,7037
	Varianzen sind nicht gleich			-3,826	8,256	,005	-14,8588	3,8835	-23,7661	-5,9516



ROC-Kurve D-Dimere initial und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation bei LAE



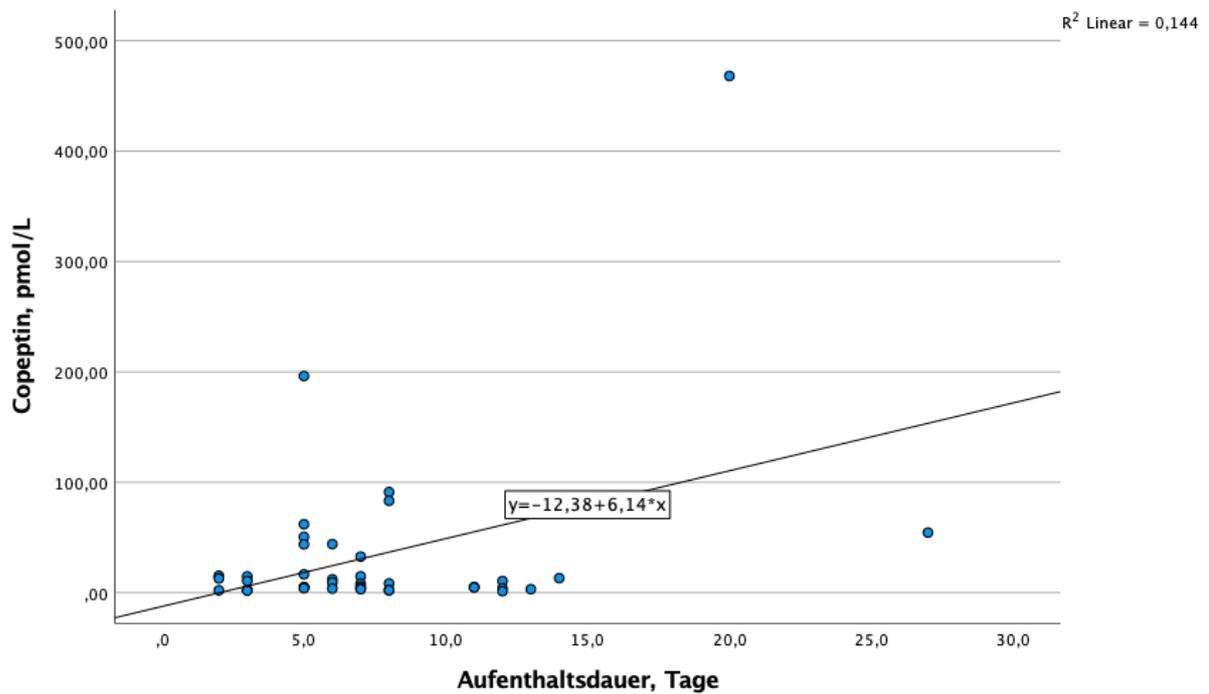
ROC-Kurve D-Dimere maximal und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation bei LAE

### c) Performance von Copeptin bei LAE

#### Stationäre Aufnahme und Aufenthaltsdauer bei LAE

Alle Patienten mit LAE wurden stationär aufgenommen.

Copeptin korrelierte mit einem Pearsonkoeffizienten von 0,379 ( $p = 0,017$ ) signifikant mit der Aufenthaltsdauer.



ANOVA<sup>a</sup>

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1	Regression	35000,577	1	35000,577	6,207	,017 <sup>b</sup>
	Nicht standardisierte Residuen	208655,290	37	5639,332		
	Gesamt	243655,868	38			

a. Abhängige Variable: Copeptin zum sortieren

b. Einflußvariablen : (Konstante), Aufenthaltsdauer

Koeffizienten<sup>a</sup>

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.	95,0% Konfidenzintervalle für B		Korrelationen		
		Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler				Beta	Untergrenze	Obergrenze	Nullter Ordnung	Partiell
1	(Konstante)	-12,385	22,246		-,557	,581	-57,458	32,689			
	Aufenthaltsdauer	6,143	2,466	,379	2,491	,017	1,147	11,140	,379	,379	,379

a. Abhängige Variable: Copeptin zum sortieren

### Intensivpflichtigkeit bei LAE

8 Patienten mit LAE wurden intensivmedizinisch betreut (Mittelwert von Copeptin 42,22 pmol/L), 32 Patienten wurden ausschließlich auf Normalstation behandelt (Mittelwert 32,09 pmol/L). Dies stellt keinen statistisch signifikanten Unterschied dar, die AUROC diesbezüglich

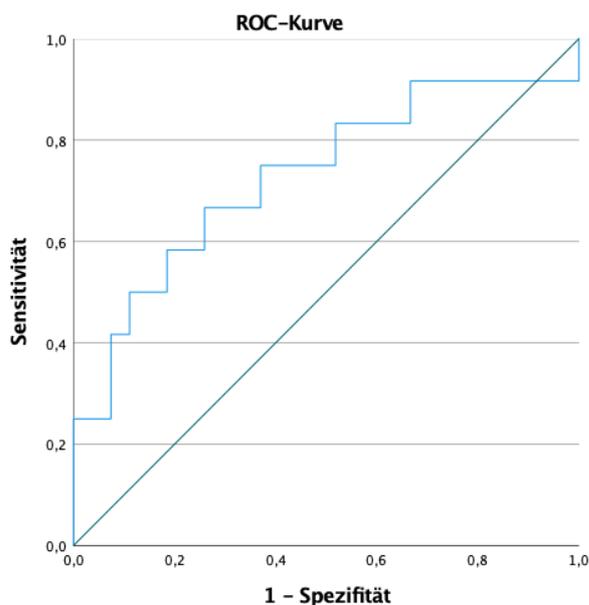
war mit 0,684 ebenso unzureichend und nicht signifikant, obzwar die Fallzahl für eine korrekte Auswertung grenzwertig zu niedrig erscheint.

### **Beatmung, Intubation und Sepsis bei LAE**

Keiner der Studienpatienten mit LAE wurde intubiert, unter Inklusion der SARS-CoV-2 wurde lediglich ein Patient intubiert, ein Patient wurde zudem mittels NIV behandelt. Kein Patient erlitt eine Sepsis. Somit ist diesbezüglich eine Auswertung nicht sinnvoll

### **Organversagen bei LAE**

12/39 Patienten mit LAE erlitten im Verlauf des Aufenthaltes ein Organversagen. Die AUROC zeigte einen akzeptablen Test mit 0,73 (95%-KI 0,540 – 0,917) und war bei einem Niveau von 0,02 signifikant. Ein Grenzwert ergäbe sich bei einer Sensitivität von 83% mit Spezifität von 48% bei 5,2 pmol/L oder bei einer Sensitivität von 67% mit Spezifität von 74% bei 13 pmol/L. Diese beiden errechneten Werte liegen deutlich unterhalb der teils in der Literatur, wie oben dargestellt, allgemein postulierten Copeptingrenzwerte, so daß hier der prognostische Nutzen allenfalls sehr gering erscheint. Der T-Test hingegen erreicht kein ausreichendes Signifikanzniveau (Mittelwert 79,5 vs. 14,7 pmol/L, Standardabweichung 134,2 vs. 18,5,  $p = 0,123$ ), die Fallzahl ist jedoch für eine valide Auswertung grenzwertig.



**ROC-Kurve Copeptin und Organversagen bei LAE**

### Mortalität bei LAE

1 Patient mit LAE verstarb, dessen Copeptinwert lag mit 196,30 pmol/L deutlich über dem Mittelwert der überlebenden 38 Patienten (29,98 pmol/L). Formal errechnet sich eine AUROC von 0,97. Bei zu geringer Fallzahl kann keine suffiziente statistische Auswertung durchgeführt werden.

	Anzahl der Patienten, n	Copeptin-Mittelwert, pmol/L (Standardabweichung)	Levene-Test der Varianzgleichheit	Signifikanzniveau, 2-seitig	T-Wert	df
Aufnahme auf Intensivstation	8/32	42,2/32,1	0,989	0,750	0,320	38
Organversagen jeglicher Art inkl. SARS-CoV-2 Patienten	12/31	79,5/14,7 (134,2/18,5)	<0,001	0,123	1,668	11,163
Beatmung jeglicher Art, inkl. SARS-CoV-2 Patienten	2/41	25,6/33,1 (5/78,2)	0,470	0,893	-0,135	41
Exitus letalis	1/38	196,3/30				

T-Test Copeptin bei Lungenarterienembolie

### 3.2.5. Myokardinfarkt

#### a) Korrelation von Copeptin und Troponin

##### Korrelation von Copeptin und high sensitive Troponin T (hsTnT) initial bei V.a. Akutes Coronarsyndrom (ACS) (Lineare Regression)

Untersucht wird zunächst die Patientengruppe mit typischer Angina pectoris.

Der Mittelwert von Copeptin lag bei 154 Patienten mit Ausschluß Myokardinfarkt, NSTEMI und STEMI bei 46,29 pmol/L mit Standardabweichung 126,86, der Mittelwert des initialen hsTnT bei Vorstellung bei 0,056 ng/ml mit Standardabweichung 0,23. Der Pearson-Korrelationskoeffizient zwischen Copeptin und hsTnT lag bei 0,132 und war mit einem beidseitigen Niveau von 0,10 (einseitig 0,051) nicht statistisch signifikant, jedoch kann von einem Trend ausgegangen werden.

##### Korrelation von Copeptin und high sensitive Troponin T (hsTnT) maximal bei V.a. ACS (Lineare Regression)

Bei 159 Patienten aus dieser Gruppe wurde ein maximales hsTnT bestimmt. Der Mittelwert von Copeptin lag bei diesen Patienten bei 48,73 pmol/L mit Standardabweichung 131,07, der Mittel-

wert von hsTnT bei 0,48 ng/ml mit einer Standardabweichung von 3,89. Der Pearson-Korrelationskoeffizient zwischen Copeptin und dem maximalen hsTnT lag bei 0,430 und war mit einem beidseitigen Niveau von  $< 0,001$  statistisch signifikant.

#### Modellzusammenfassung<sup>b</sup>

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers	Statistikwerte ändern				Sig. Änderung in F
					Änderung in R-Quadrat	Änderung in F	df1	df2	
1	,430 <sup>a</sup>	,185	,180	118.680536	,185	35,715	1	157	,000

a. Einflußvariablen : (Konstante), Trop max,\_code &lt; 0,013 = 0

b. Abhängige Variable: Copeptin zum sortieren

#### ANOVA<sup>a</sup>

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1	Regression	503053,872	1	503053,872	35,715	,000 <sup>b</sup>
	Nicht standardisierte Residuen	2211355,94	157	14085,070		
	Gesamt	2714409,81	158			

a. Abhängige Variable: Copeptin zum sortieren

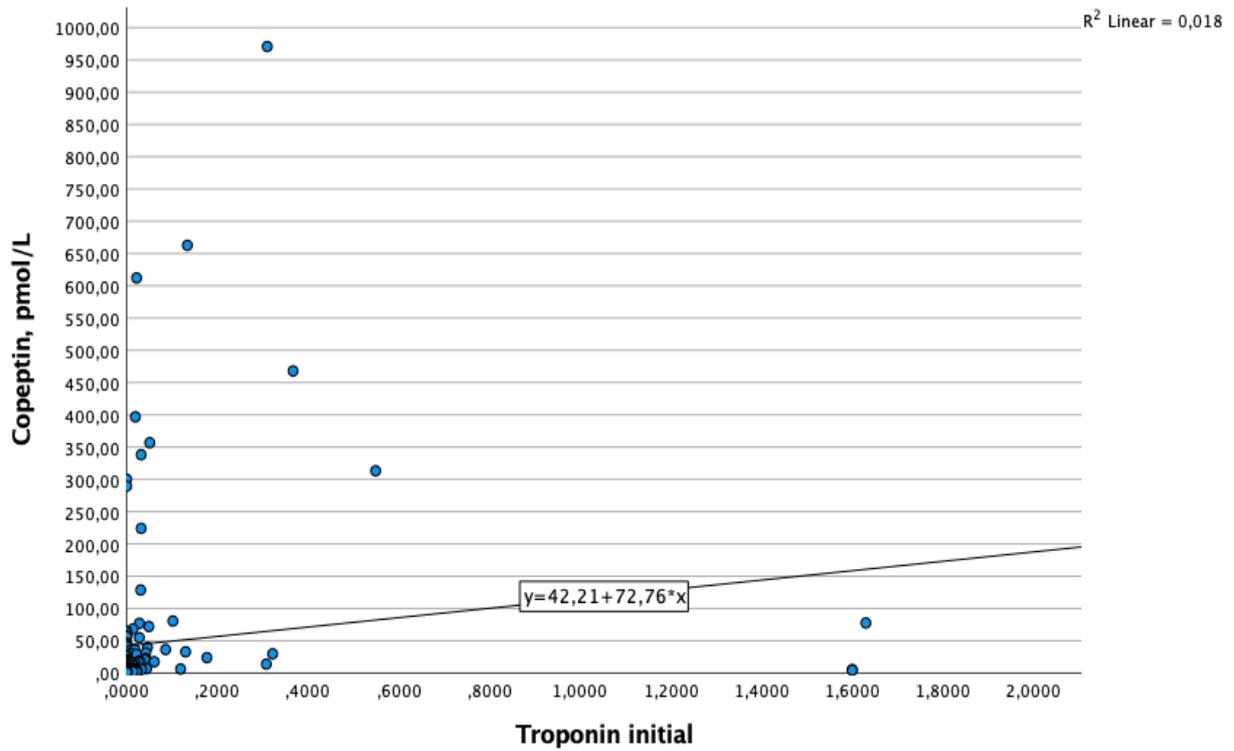
b. Einflußvariablen : (Konstante), Trop max,\_code &lt; 0,013 = 0

#### Koeffizienten<sup>a</sup>

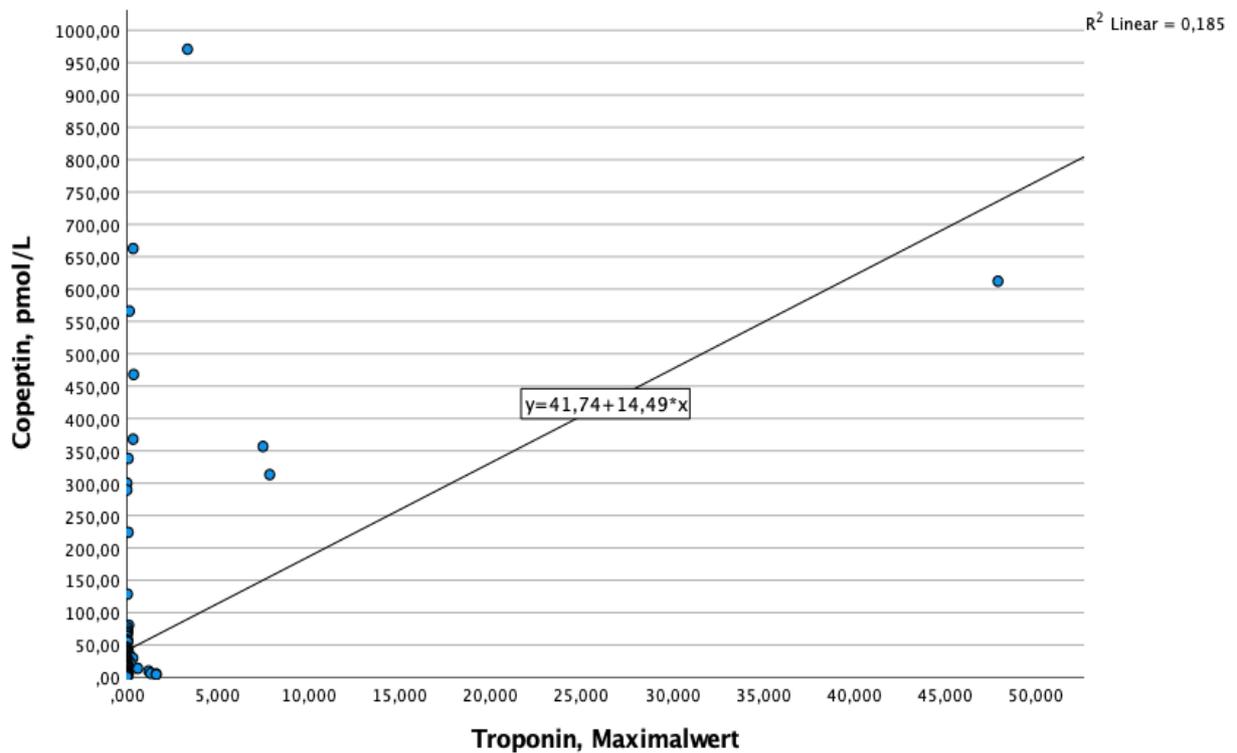
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.	95,0% Konfidenzintervalle für B		Korrelationen			Kollinearitätsstatistik		
		Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler				Untergrenze	Obergrenze	Nullter Ordnung	Partiell	Teil	Toleranz	VIF	
1	(Konstante)	41,740	9,484		4,401	,000	23,007	60,474						
	Trop max,_code &lt; 0,013 = 0	14,492	2,425	,430	5,976	,000	9,702	19,281	,430	,430	,430	1,000	1,000	

a. Abhängige Variable: Copeptin zum sortieren

### Korrelation Copeptin bei Patienten mit Ausschluß Myokardinfarkt, NSTEMI und STEMI bzgl. maximalem Troponin



**Korrelation Copeptin bei Patienten mit Ausschluß Myokardinfarkt, NSTEMI und STEMI bzgl. initialem Troponin**



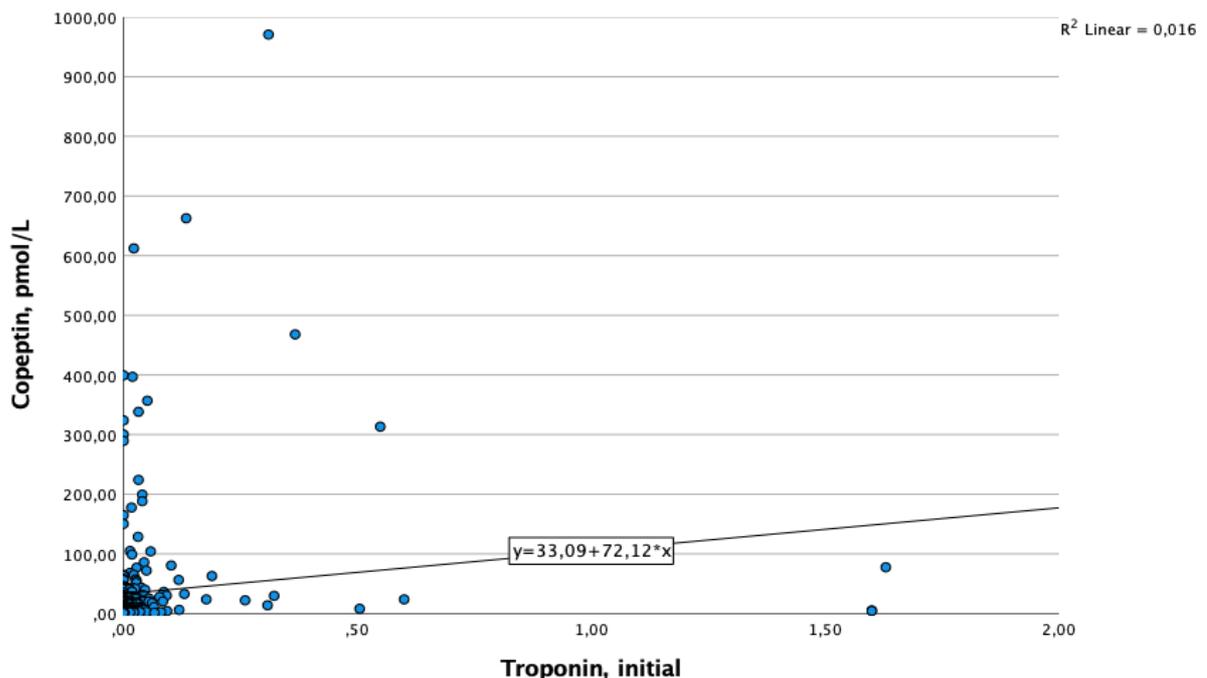
**Korrelation Copeptin bei Patienten mit Ausschluß Myokardinfarkt, NSTEMI und STEMI bzgl. maximalem Troponin**

## Korrelation von Copeptin und high sensitive Troponin T (hsTnT) initial und maximal bei allen Patienten (Lineare Regression)

Betrachtet man die deutlich größere Gruppe aller Patienten auch ohne typische Angina pectoris (z.B. Patienten mit nicht primär kardialen foci wie V.a. LAE oder V.a. SARS-CoV-2), so liegt ein initiales hsTnT insgesamt für 306 Patienten vor, ein maximales für 407 Patienten.

Hier zeigte sich nun eine signifikante Korrelation sowohl des initialen als auch des maximal erreichten Troponin T mit Copeptin.

Der Mittelwert des initialen hsTnT lag bei 0,041 ng/ml (Standardabweichung 0,171) und es zeigte sich ein Pearson-Korrelationskoeffizient von 0,127 ( $p = 0,027$ ), der Mittelwert des maximalen Troponin lag bei 0,223 ng/ml (Standardabweichung 2,440) der Korrelationskoeffizient war 0,304 ( $p < 0,001$ ). Copeptin zeigte in diesen beiden Gruppen mit vorliegendem initialen bzw. maximalen hsTnT einen Mittelwert von 36,07 pmol/L (Standardabweichung 97,63) bzw. 51,29 pmol/L (Standardabweichung 115,91).



### Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers	Statistikwerte ändern				Sig. Änderung in F
					Änderung in R-Quadrat	Änderung in F	df1	df2	
1	,127 <sup>a</sup>	,016	,013	97,0064503	,016	4,947	1	304	,027

a. Einflussvariablen : (Konstante), Trop init für Regress

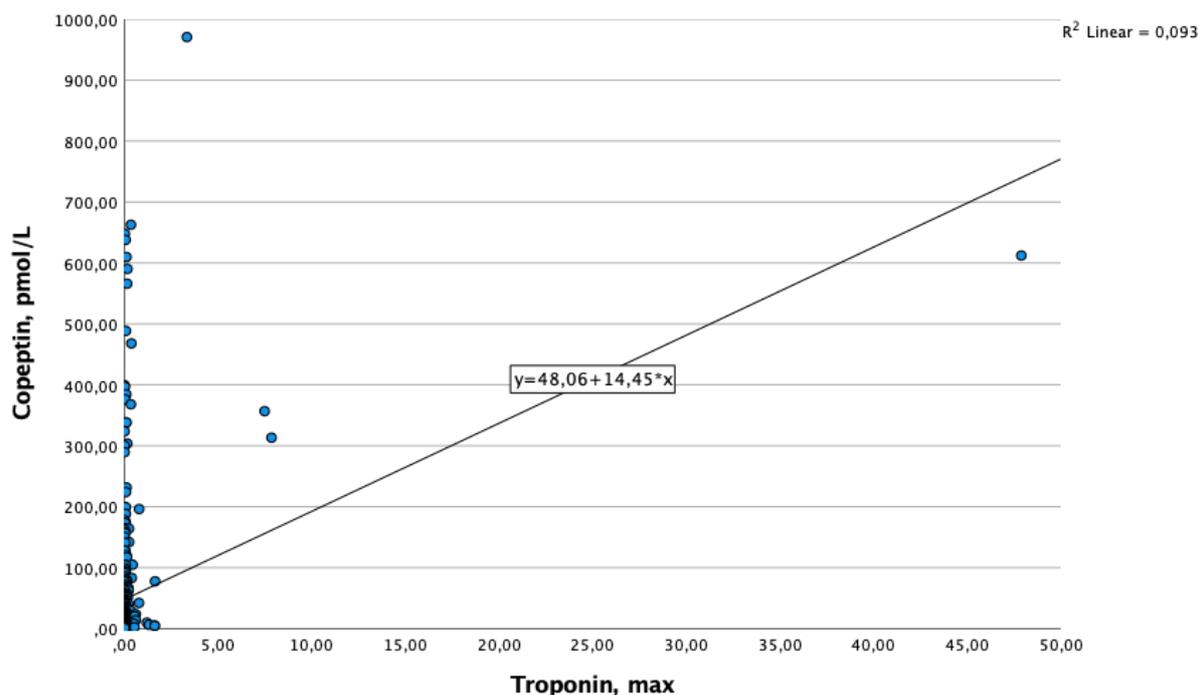
### ANOVA<sup>a</sup>

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1	Regression	46553,884	1	46553,884	4,947	,027 <sup>b</sup>
	Nicht standardisierte Residuen	2860716,43	304	9410,251		
	Gesamt	2907270,31	305			

a. Abhängige Variable: Copeptin zum sortieren

b. Einflußvariablen : (Konstante), Trop init für Regress

### Korrelation von Copeptin und Troponin (initial) bei allen Patienten



### Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers	Statistikwerte ändern				
					Änderung in R-Quadrat	Änderung in F	df1	df2	Sig. Änderung in F
1	,304 <sup>a</sup>	,093	,090	110,557465	,093	41,301	1	405	<,001

a. Einflußvariablen : (Konstante), Trop max\_code &lt; 0,013 = 0

**ANOVA<sup>a</sup>**

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1	Regression	504818,435	1	504818,435	41,301	<,001 <sup>b</sup>
	Nicht standardisierte Residuen	4950295,99	405	12222,953		
	Gesamt	5455114,43	406			

a. Abhängige Variable: Copeptin zum sortieren

b. Einflußvariablen : (Konstante), Trop max,\_code &lt; 0,013 = 0

## Korrelation von Copeptin und Troponin (maximal) bei allen Patienten

### b) Performance Vergleichsparameter bei Myokardinfarkt (hs-Troponin T)

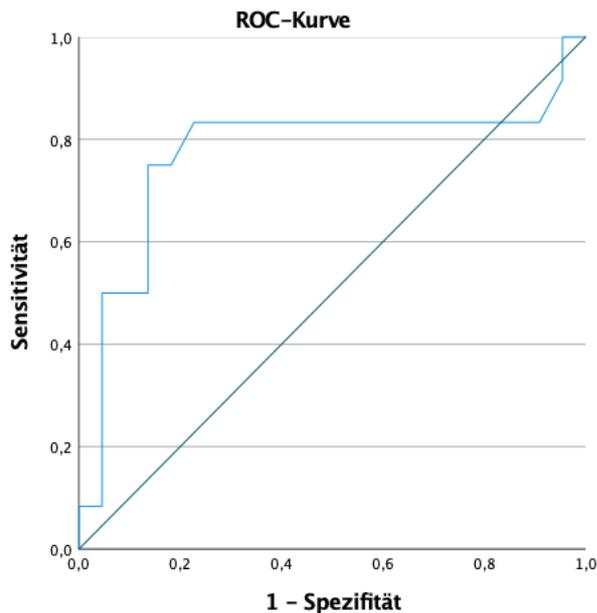
#### Intubation, ECMO, Intensivpflichtigkeit und Mortalität bei Myokardinfarkt

Bei 35 Patienten mit Myokardinfarkt (STEMI und NSTEMI) ist bei 34 ein maximales hsTropo- nin T dokumentiert, bei 29 ein initiales.

12 Patienten wurden auf Intensivstation verlegt. Im T-Test zeigten sich die Mittelwerte des initialen (0,11 vs. 0,27 ng/ml, Standardabweichung 0,14/0,49) sowie des maximalen hsTnT (0,47 vs. 5,33 ng/ml Standardabweichung 1,65/13,57) nicht signifikant unterschiedlich (Niveau 0,356 und 0,241) zu den Mittelwerten der Patienten, welche nicht intensivpflichtig wurden. Hingegen in der ROC-Analyse erreichte das maximale Troponin einen akzeptablen und signifikanten Wert (AUROC 0,773, Signifikanz 0,009, 95%-KI 0,572 - 0,973, Grenzwert 0,27 ng/ml, Sensitivität 75%, Spezifität 86%), das initiale jedoch nicht (AUROC 0,542, Signifikanz 0,714).

Keiner der Patienten wurde mittels ECMO therapiert, 5 Patienten wurden intubationspflichtig. hsTnT war weder initial noch maximal ein guter prognostischer Parameter für Intubation (AU- ROC 0,470 und 0,693, Signifikanz 0,850 und 0,173).

4 Patienten verstarben, auch hier zeigte sich kein prognostischer Nutzen in der ROC-Analyse (AUROC 0,385 und 0,558, Signifikanz 0,519 und 0,708). Die Mittelwerte des initialen TnT un- terschieden sich nicht signifikant (Mittelwert 0,16 vs. 0,197 ng/ml, Standardabweichung 0,32 vs. 0,31, Signifikanzniveau 0,854), ebenso wenig die Mittelwerte des maximal erreichten TnT (Mit- telwert 0,61 vs. 13,95 ng/ml, Standardabweichung 1,47 vs. 22,93, Signifikanzniveau 0,329). Al- lerdings kann dieses Ergebnis der geringen Fallzahl geschuldet sein und die Auswertung ist for- mal nicht valide, soll aber der Orientierung dienen. Wie weiter unten beschrieben zeigt sich die- ses ungenügende Ergebnis auch in einer etwas größeren Vergleichsgruppe mit Verdacht auf My- okardinfarkt.



**ROC-Kurve Troponin maximal bei Patienten mit STEMI oder NSTEMI bzgl. Intensivpflichtigkeit**

### **c) Performance von Copeptin bei Myokardinfarkt**

#### **Stationäre Aufnahme bei Myokardinfarkt**

2 Patienten mit formal Myokardinfarkt wurden nicht stationär aufgenommen (Mittelwert von Copeptin 13,68 pmol/L). Der Wert war deutlich niedriger als der Mittelwert von 183,31 pmol/L der aufgenommenen Patienten. Bei Varianzgleichheit nach Levene war der Wert mit einem Niveau von 0,34 nicht signifikant unterschiedlich, jedoch erscheint die Fallzahl zur Korrekten Auswertung zu gering.

#### **Intensivpflichtigkeit bei Myokardinfarkt**

13 Patienten mit Myokardinfarkt wurden auf Intensivstation behandelt (Mittelwert von Copeptin 319,95 pmol/L, Standardabweichung 313,65), bei 22 war dies nicht notwendig oder erschien nicht sinnvoll (Mittelwert von Copeptin 87,23 pmol/L, Standardabweichung 127,47). Der Mittelwert der intensivmedizinisch betreuten Patienten war mit einem Signifikanzniveau von 0,023 und einem T-Wert von -2,553 statistisch signifikant höher, auch die ROC-Analyse zeigte ein akzeptables Ergebnis (AUROC 0,727,  $p = 0,024$ , 95%-KI 0,530 - 0,924, Sensitivität 69%, Spezifität 77% bei einem Grenzwert von 74,63 pmol/L).

#### **Intubation bei Myokardinfarkt**

5 der 35 Patienten mit Myokardinfarkt wurden im Verlauf intubiert. Hier verfehlte Copeptin knapp eine signifikante Mittelwertdifferenz (331,87 vs. 147,30 pmol/L, Standardabweichung

277,64 vs. 228,18,  $p = 0,057$ ), es zeigt sich jedoch ein Trend zu höheren Copeptinwerten bei im Verlauf intubationspflichtigen Patienten. Die ROC-Analyse verfehlte hier deutlich einen signifikanten Wert (AUROC 0,700, 95%-KI 0,386 - 1,014,  $p = 0,211$ ). Dies kann jedoch auch in der geringen Fallzahl begründet sein.

### **Beatmung bei Myokardinfarkt**

Betrachtet man jedoch die etwas größere Gruppe der beatmeten Patienten, so verbessern sich die Werte deutlich, auch wenn die Fallzahl weiterhin nicht ganz valide ist. So wurden 8 von 35 Patienten maschinell beatmet, deren Mittelwert (337,24 vs. 125,20 pmol/L) war mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,026 signifikant höher als der der nicht beatmeten Patienten. Die AUROC für Beatmung lag mit 0,773 (95%-KI 0,554 – 0,992) im akzeptablen Bereich und war signifikant ( $p = 0,014$ ), ein Grenzwert ergibt sich bei 268,8 pmol/L mit einer Sensitivität von 75%, und einer Spezifität von 85%).

### **Organversagen bei Myokardinfarkt**

20 von 35 Patienten mit Myokardinfarkt erlitten ein Organversagen, der T-Test zeigt hier keine signifikante Mittelwertdifferenz, jedoch einen Trend zu höheren Copeptinwerten (236,38 vs. 90,05 pmol/L,  $p = 0,074$ ).

### **Mortalität bei Myokardinfarkt**

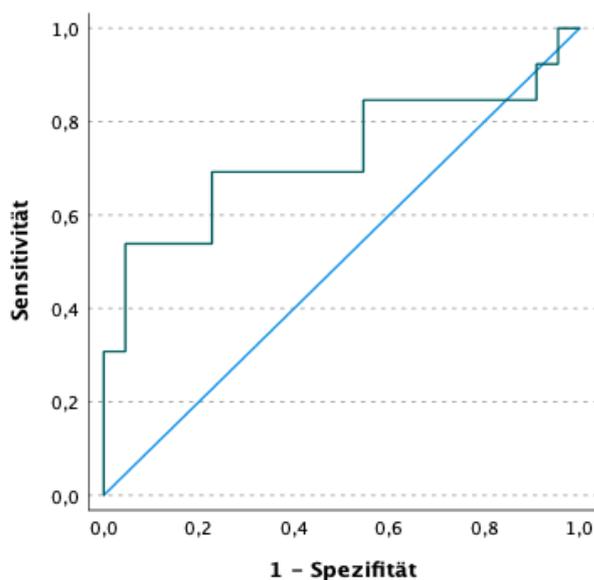
4 Patienten mit Myokardinfarkt verstarben bei uns (Mittelwert von Copeptin 334,27 pmol/L, Standardabweichung 247,66), 31 überlebten (Mittelwert von Copeptin 152,95 pmol/L, Standardabweichung 235,50). Bei diesen Patienten wurde kein ausreichend signifikanter Unterschied der Mittelwerte erreicht ( $p = 0,159$ ), allerdings erscheint die Fallzahl zu gering. Die AUROC lag weder im akzeptablen Bereich, noch war sie signifikant (0,685,  $p = 0,252$ , 95%-KI 0,368 - 1,003).

Die diagnostischen Kriterien eines Myokardinfarktes sind, wie in der Literaturrecherche angegeben, nicht ganz eindeutig, so daß unser Patientenkollektiv eine geringe Anzahl von Patienten mit Verdacht auf Myokardinfarkt umschließt.

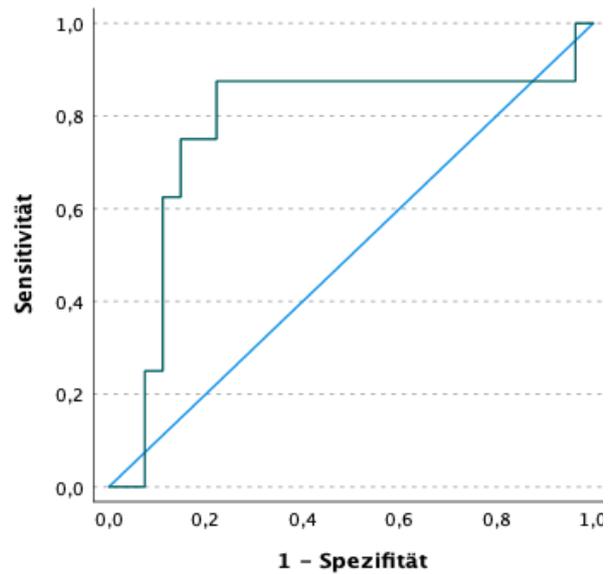
Werden diese Patienten mit Verdacht auf Myokardinfarkt inkludiert, erhöht sich die Zahl der verstorbenen auf 7 bei 58 Überlebenden. Eine Inklusion der SARS-CoV-2-Patienten verändert die Anzahl in beiden Gruppen nicht. In der nun etwas größeren, aber weiterhin ungenügenden Fallgruppe wird ebenfalls kein signifikanter Mittelwertunterschied erreicht (Signifikanzniveau 0,156, Mittelwert 220,29 pmol/L vs. 106,79 pmol/L)

In der ROC-Analyse hingegen wird ein akzeptables Testergebnis erreicht (AUROC 0,732 Signifikanz 0,018, 95%-KI 0,540 – 0,923, Grenzwert 46,58 pmol/L, Sensitivität 86%, Spezifität 67%).

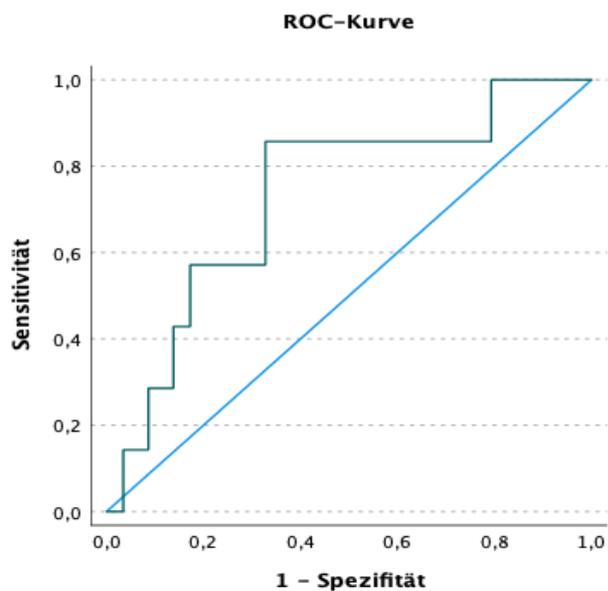
Interessant erscheint auch in dieser größeren Gruppe ein Vergleich von Copeptin mit sowohl dem initialen hsTnT, als auch dem während des Aufenthaltes maximal erreichten hsTnT. Das initiale Troponin erreicht hier ebenfalls keine ausreichend signifikante Mittelwertdifferenz (56,66 ng/ml vs. 37,63 ng/ml; Standardabweichung 52,81 vs. 48,4,  $p = 0,334$ , 7 vs. 58 Patienten). Im Gegensatz zu Copeptin verfehlt das initiale hsTnT jedoch auch in der ROC-Analyse akzeptable Werte (AUROC 0,591,  $p = 0,449$ , 95%-KI 0,355 – 0,827). Das maximal erreichte hsTnT zeigte bzgl. Exitus letalis ebenfalls keine signifikante Mittelwertdifferenz (36,27 vs. 27,64 ng/ml; Standardabweichung 44,09 vs. 44,44,  $p = 0,630$ ), ebenso war die AUROC ungenügend und nicht signifikant (0,571,  $p = 0,529$ , 95%-KI 0,349 – 0,794).



ROC-Kurve Copeptin bei Patienten mit Myokardinfarkt bzgl. Intensivpflichtigkeit



ROC-Kurve Copeptin bei Patienten mit Myokardinfarkt bzgl. Beatmung jeglicher Art



**ROC-Kurve Copeptin bei Patienten mit (V.a.) Myokardinfarkt bzgl. Mortalität**

	Anzahl der Patienten, n	Copeptin-Mittelwert, pmol/L (Standardabweichung)	Levene-Test der Varianzgleichheit	Signifikanzniveau, 2-seitig	T-Wert	df
Stationäre Aufnahme	33/2	183,4/13,7 (244,3/9,7)	0,065	0,340	0,969	33
Aufnahme auf Intensivstation	13/22	319,9/87,2 (313,7/127,5)	<0,001	0,023	- 2,553	14,379
Organversagen jeglicher Art	20/15	236,4/90,1 (223,2/244,2)	0,153	0,074	1,844	33
Intubation	5/30	331,9/147,3 (277,6/228,2)		0,057		
Jegliche Art von Beatmung	8/27	337,2/125,2 (210,6/230,1)	0,969	0,026	2,330	33
Exitus letalis bei gesichertem Myokardinfarkt	4/31	334,3/153 (247,7/235,5)		0,159		
Exitus letalis	7/58	220,3/106,8		0,156		

**T-Test Myokardinfarkt**

**4. Patienten mit COVID-19**

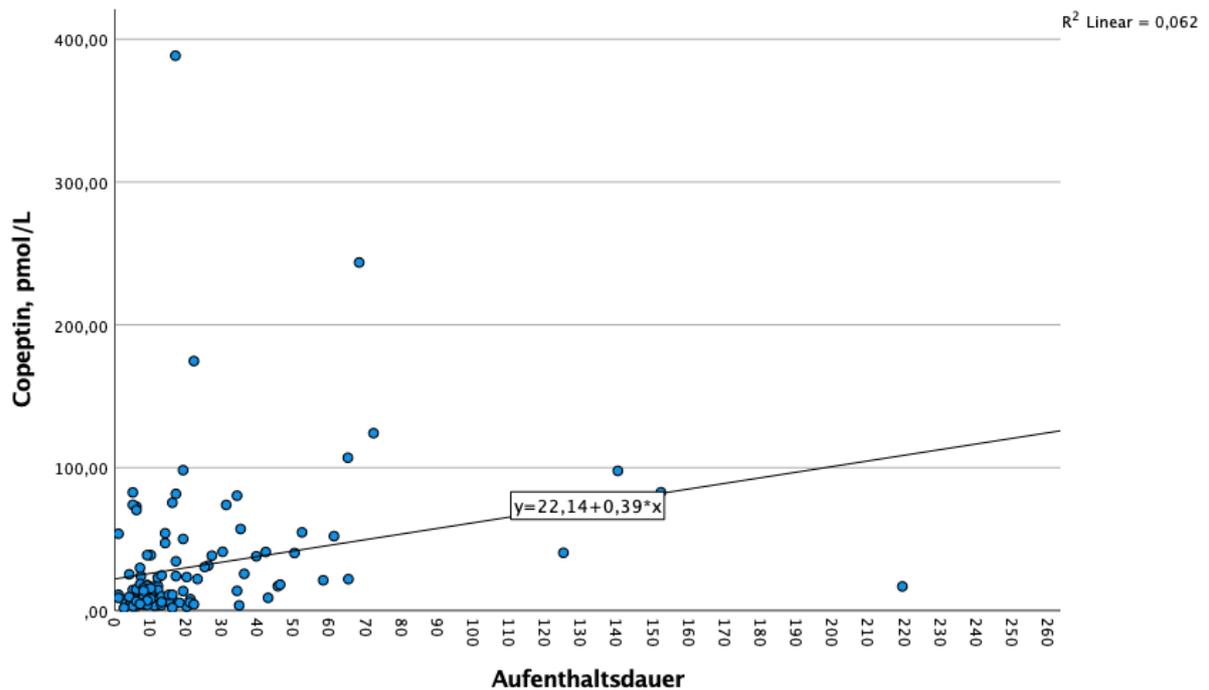
Im folgenden Kapitel wird die Kohorte ergänzt um Patienten mit Nachweis von SARS-CoV-2. Eingeschlossen wurden nur Patienten, welche an COVID-19 erkrankt waren im Sinne der Hauptdiagnose, Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion als Nebendiagnose, welche bei uns aus anderweitigem Grund behandelt wurden, wurden nicht eingeschlossen.

#### 4.1. Korrelationen zwischen Copeptin und Aufenthaltsdauer sowie Dauer der Intensivpflichtigkeit

##### Korrelation von Copeptin mit der Aufenthaltsdauer (Lineare Regression)

Der Copeptinmittelwert aller 119 SARS-CoV-2 positiven stationären Patienten lag bei 30,80 pmol/L mit einer Standardabweichung von 48,51.

Zwischen Copeptin und der Aufenthaltsdauer dieser Patienten bestand eine signifikante (Niveau 0,006) Korrelation nach Pearson mit einem Koeffizienten von 0,250. Die mittlere Aufenthaltsdauer lag bei 21,96 Tagen (Standardabweichung 30,71).



##### Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers	Statistikwerte ändern				Sig. Änderung in F
					Änderung in R-Quadrat	Änderung in F	df1	df2	
1	,250 <sup>a</sup>	,062	,054	47.1727580	,062	7,771	1	117	,006

a. Einflußvariablen : (Konstante), Aufenthaltsdauer

##### ANOVA<sup>a</sup>

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1	Regression	17292,436	1	17292,436	7,771	,006 <sup>b</sup>
	Nicht standardisierte Residuen	260356,484	117	2225,269		
	Gesamt	277648,920	118			

a. Abhängige Variable: Copeptin zum sortieren

b. Einflußvariablen : (Konstante), Aufenthaltsdauer

Koeffizienten <sup>a</sup>													
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.	95,0% Konfidenzintervalle für B		Korrelationen			Kollinearitätsstatistik	
		Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler	Beta			Untergrenze	Obergrenze	Nullter Ordnung	Partiell	Teil	Toleranz	VIF
1	(Konstante)	22,141	5,323		4,159	,000	11,598	32,684					
	Aufenthaltsdauer	,394	,141	,250	2,788	,006	,114	,674	,250	,250	,250	1,000	1,000

a. Abhängige Variable: Copeptin zum sortieren

### **Korrelation Copeptin und Aufenthaltsdauer aller SARS-CoV-2 positiven Patienten**

#### **Korrelation von Copeptin mit der intensivstationären Aufenthaltsdauer (Lineare Regression)**

Zwischen der Aufenthaltsdauer auf Intensivstation und dem Copeptinwert lag der Pearsonkoeffizient für die 30 intensivmedizinisch betreuten Patienten bei 0,278, ohne ein ausreichendes bds. Signifikanzniveau zu erreichen (0,137). Der Mittelwert der Intensivaufenthaltsdauer lag bei 25,94 Tagen mit Standardabweichung 33,76, der Mittelwert der intensivmedizinisch behandelten Patienten lag für Copeptin bei 50,81 pmol/L mit Standardabweichung 54,35.

#### **Korrelation von Copeptin mit der Aufenthaltsdauer für Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten (Lineare Regression)**

Bei den 85 stationären Patienten, welche anamnestisch Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten zeigten und SARS-CoV-2 positiv mittels PCR getestet wurden, lag der Mittelwert für Copeptin bei 29,53 pmol/L mit Standardabweichung 54,61, die Aufenthaltsdauer lag im Mittel bei 20,50 Tagen mit Standardabweichung 32,38. Es zeigte sich zwischen Copeptin und der Aufenthaltsdauer mit einem bds. Signifikanzniveau von 0,072 und einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von 0,196 keine signifikante Korrelation, allenfalls ein Trend zu längeren Aufhalten bei höheren Copeptinwerten.

Werden hier auch die 5 Patienten, welche aus der Notaufnahme mit geschätzt 0,5d. Aufenthalt entlassen wurden, miteinbezogen, verbessert sich die bds. Signifikanz leicht auf 0,062 ohne signifikant zu werden.

#### **Korrelation von Copeptin mit der Intensivaufenthaltsdauer für Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten (Lineare Regression)**

Betrachtet man die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation der 19 initial symptomatischen und intensivmedizinisch behandelten Patienten, zeigt sich ebenso keine signifikante Korrelation zur Höhe von Copeptin. Bei diesen lag der Mittelwert von Copeptin bei 53,54 pmol/L mit Standardabweichung 65,05, der Mittelwert der Intensivaufenthaltsdauer bei 28,36 Tagen mit Standardabweichung von 35,97.

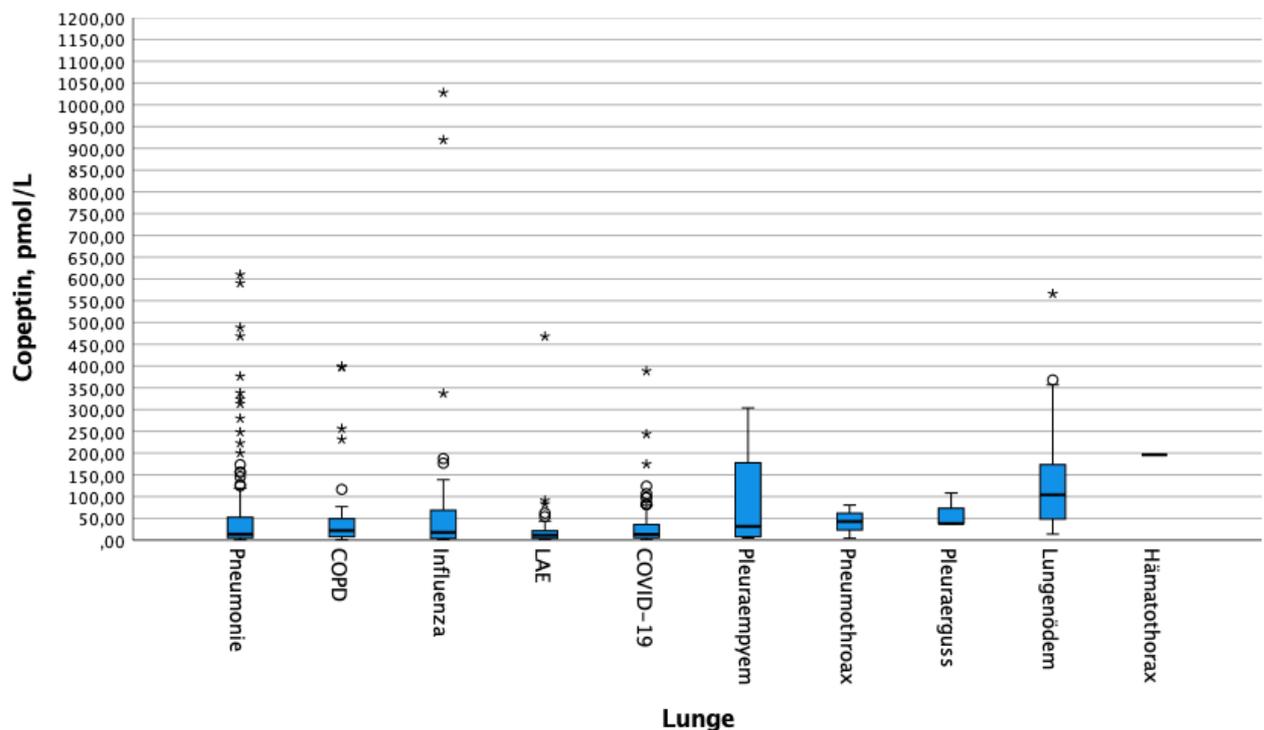
## 4.2. Korrelation von Copeptin mit etablierten laborchemischen Risikoparametern bei COVID-19

Bei den Sars-CoV-2 positiven Patienten zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation nach Pearson mit:

- dem initialen CRP (Koeffizient 0,096, Signifikanzniveau beidseitig 0,315)
- dem maximalen CRP (Koeffizient 0,069, Signifikanzniveau beidseitig 0,457)
- dem initialen IL-6 (Koeffizient 0,005, Signifikanzniveau beidseitig 0,961)
- dem maximalen IL-6 (Koeffizient 0,109, Signifikanzniveau beidseitig 0,297)
- den initialen D-Dimeren (Koeffizient 0,102, Signifikanzniveau beidseitig 0,333)
- den maximalen D-Dimeren (Koeffizient 0,012, Signifikanzniveau beidseitig 0,901)

## 4.3. Vergleich der Copeptinmittelwerte bei verschiedenen pulmonalen Erkrankungen

Zur Einordnung von COVID-19 in Vergleich zu anderen pulmonalen Krankheitsbildern werden die Copeptinbereiche der unterschiedlichen pulmonalen Erkrankungen in der Gruppe alle Patienten dargestellt. Hier zeigten Patienten mit mit Hämatothorax und Lungenödem die höchsten Mittelwerte gefolgt von Patienten mit Influenza. Am niedrigsten lagen die Mittelwerte bei Lungenarterienembolie und COVID-19.



	Pneumonie	COPD	Influenza	LAE	COVID-19	Pleuraempyem	Pneumothorax	Pleuraerguss	Lungenödem	Hämatothorax
Anzahl Patienten	172	53	34	34	107	4	3	3	13	1
Copeptin Mittelwert	52,69	49,9	101,80	32,42	31,07	92,97	42,77	61,76	167,68	196,3
95%-KI	37,57 - 67,81	26,58-73,22	20,58-183,03	4,38-60,46	21,30-40,85	- 133,16-319,10	-51,99-137,53	- 38,57-162,09	67,68-267,86	
Median	14,14	22,13	17,91	11,55	13,81	31,63	43,26	38,50	104,30	
Varianz	10090,99	7519,52	54191,69	6456,49	2599,33	20195,31	1455,03	1631,24	27434,14	
Standardabweichung	100,45	84,61	232,79	80,35	50,98	142,11	38,14	40,39	165,63	
Interquartilsbereich	47,14	41,98	66,25	20,60	32,06	234,49	-	-	217,2	

#### **Copeptinbereiche verschiedener pulmonaler Krankheitsbilder, alle Patienten**

Es erfolgte bei nun Patienten mit anamnestisch Dyspnoe ein Mittelwertvergleich zwischen diesen unterschiedlichen Lungenerkrankungen. Betrachtet wird die zur aktuellen Vorstellung führende Hauptdiagnose, Vorerkrankungen und Nebendiagnosen werden nicht berücksichtigt. Im Falle konkurrierender Diagnosen (wie z.B. Pneumonie mit Pleuraempyem) wird die gewöhnlich als schwerer gewertete Diagnose dem Patienten zugeordnet.

Wenn sich das Ergebnis relevant unterscheidet, erfolgt zudem ein Mittelwertvergleich mittels T-Test zwischen COVID-19-Patienten und Patienten mit der jeweiligen Lungenerkrankung im größeren Kollektiv aller Patienten unabhängig, ob sie initial Luftnot beklagten.

Der Copeptinmittelwert der 51 Patienten mit Dyspnoe in der Anamnese und Nachweis von SARS-CoV-2 lag bei 37,26 pmol/L (Standardabweichung 68,12).

Betrachtet man nicht nur die Gruppe der Patienten mit initial Dyspnoe, sondern alle Patienten, so lag der Mittelwert der 131 Patienten mit SARS-CoV-2 bei 29,56 pmol/L (Standardabweichung 47,07).

## COVID-19 und COPD

Bei Patienten mit Dyspnoe war Mittelwert von Copeptin bei COVID-19 nicht signifikant niedriger als der Mittelwert der 30 Patienten mit Dyspnoe und Hauptdiagnose COPD (51,90 pmol/L, Standardabweichung 97,79).

## COVID-19 und Pneumonie

Der Copeptinmittelwert der 83 Patienten mit Dyspnoe und Pneumonie hingegen lag mit 65,24 pmol/L und Standardabweichung 119,90 tendenziell höher als der Copeptinmittelwert bei COVID-19-Erkrankung, ohne mit einem zweiseitigen Niveau von 0,88 statistische Signifikanz zu erreichen. Dies ändert sich, wenn man nicht nur Patienten mit initial Dyspnoe, sondern alle Patienten betrachtet (64,13 pmol/L, Standardabweichung 112,17, n=180), wobei hier ausreichende Signifikanz erreicht wird ( $p < 0,001$ ).

### Gruppenstatistiken

	Lungenerkrankungen	N	Mittelwert	Std.- Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Copeptin zum sortieren	0	131	29,5619695	47,0735265	4,11283310
	3	180	64,1335889	112,171239	8,36075049

### Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit							
		F	Sig.	T	df	Signifikanz		Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	95% Konfidenzintervall der Differenz	
						Einseitiges p	Zweiseitiges p			Unterer Wert	Oberer Wert
Copeptin zum sortieren	Varianzen sind gleich	26,330	<,001	-3,320	309	<,001	,001	-34,571619	10,4129303	-55,060839	-14,082400
	Varianzen sind nicht gleich			-3,710	255,511	<,001	<,001	-34,571619	9,31759330	-52,920679	-16,222560

## COVID-19 und Influenza

10 Patienten mit Dyspnoe und Influenza als Hauptdiagnose zeigten einen Copeptinmittelwert von 40,13 pmol/L (Standardabweichung 37,57), was ebenso nicht signifikant unterschiedlich zu dem Mittelwert bei COVID-19 war. In der Gruppe aller Patienten hingegen zeigt sich ein trendartiger Mittelwertunterschied, wobei hier auch bei deutlich größerer Fallzahl das Testergebnis statistisch ausreichend valide wird (101,80 pmol/L, Standardabweichung 232,80, n=34,  $p = 0,081$ ).

### Gruppenstatistiken

	Lungenerkrankungen	N	Mittelwert	Std.- Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Copeptin zum sortieren	0	131	29,5619695	47,0735265	4,11283310
	2	34	101,802294	232,791078	39,9233406

### Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit							
		F	Sig.	T	df	Signifikanz		Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	95% Konfidenzintervall der Differenz	
						Einseitiges p	Zweiseitiges p			Unterer Wert	Oberer Wert
Copeptin zum sortieren	Varianzen sind gleich	32,284	<,001	-3,325	163	<,001	,001	-72,240325	21,7234117	-115,13591	-29,344741
	Varianzen sind nicht gleich			-1,800	33,703	,040	,081	-72,240325	40,1346299	-153,83017	9,34952207

## COVID und LAE

Auch bei Diagnose einer LAE unterschied sich der Mittelwert bei Patienten mit Dyspnoe nicht signifikant (18 Patienten, 42,83 pmol/L, Standardabweichung 108,21), was eine größere Fallgruppe nicht ändert (39,16 pmol, Standardabweichung 87,16,  $p = 0,396$ ,  $n=32$ ).

### Gruppenstatistiken

	Lungenerkrankungen	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Copeptin zum sortieren	0	131	29,5619695	47,0735265	4,11283310
	4	32	39,1592188	87,5292885	15,4731384

### Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit							
		F	Sig.	T	df	Signifikanz		Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	95% Konfidenzintervall der Differenz	
						Einseitiges p	Zweiseitiges p			Unterer Wert	Oberer Wert
Copeptin zum sortieren	Varianzen sind gleich	3,793	,053	-,852	161	,198	,396	-9,5972493	11,2664289	-31,846284	12,6517857
	Varianzen sind nicht gleich			-,599	35,493	,276	,553	-9,5972493	16,0104156	-42,083992	22,8894937

## COVID-19 und Pleuraerguss

9 Patienten mit Dyspnoe und Hauptdiagnose Pleuraerguß jedweder Genese hatten einen Copeptinmittelwert von 57,21 pmol/L mit Standardabweichung von 104,88. Der Wert war nicht annähernd signifikant höher als bei Patienten mit Hauptdiagnose COVID-19.

## COVID-19 und Pneumothorax

2 Patienten mit Dyspnoe und Hauptdiagnose Pneumothorax hatten einen Copeptinmittelwert von 61,97 pmol/L mit Standardabweichung von 26,45. Ein T-Test ist bei dieser Anzahl nicht valide.

## COVID-19 und Hämatothorax

1 Patient mit Dyspnoe und Hauptdiagnose Hämatothorax zeigte einen Copeptinwert von 196,30 pmol/L. Ein T-Test ist bei dieser Anzahl nicht valide, wobei der Einzelwert deutlich über dem Mittelwert der Patienten mit SARS-CoV-2 angesiedelt ist.

## COVID-19 und Pleuraempyem

2 Patienten mit Dyspnoe und Hauptdiagnose Pleuraempyem hatten einen Copeptinmittelwert von 7,97 pmol/L mit Standardabweichung von 4,43. Ein T-Test ist bei dieser Anzahl nicht valide.

## COVID-19 und Lungenödem

11 Patienten mit Dyspnoe und Hauptdiagnose Lungenödem hatten einen Copeptinmittelwert von 163,12 pmol/L mit Standardabweichung von 165,58. Bei Varianzungleichheit nach Levene ist dieser Wert mit einem Niveau von 0,031 signifikant höher als bei den Patienten mit Dyspnoe und Hauptdiagnose COVID-19.

### Gruppenstatistiken

	Lungenerkrankungen	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Copeptin zum sortieren	0	51	37.2572745	68.1222489	9.53902284
	9	11	163.116364	165.581121	49.9245866

### Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehlerdifferenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Unterer Wert	Oberer Wert
Copeptin zum sortieren	Varianzen sind gleich	10,359	,002	-4,122	60	,000	-125.85909	30.5352301	-186.93864	-64.779535
	Varianzen sind nicht gleich			-2,476	10,741	,031	-125.85909	50.8277218	-238.06066	-13.657514

## 4.4. Copeptin und bekannte klinische und laborchemische prognostische Parameter für verschiedene Endpunkte bei SARS-CoV-2

Neben dem diagnostischen Wert von Copeptin bzgl. einer Infektion mit SARS-CoV-2 wurde auch der prognostische Wert bei nachgewiesener COVID-19-Infektion bzgl. relevanter Endpunkte untersucht, wobei hier der Vergleich mit etablierten prognostischen Parametern von Interesse ist.

Nach Endpunkten sortiert wird in den verschiedenen Subkohorten zunächst der prognostische Wert von Copeptin mittels T-Test und ROC-Analyse untersucht und mit dem prognostischen Wert von klinischen Parametern (Körpertemperatur, Sauerstoffsättigung, Sauerstoffbedarf) mit dem prognostischen Wert von laborchemischen Parametern (Leukozyten, CRP, Interleukin-6 (IL-6), D-Dimeren, jeweils als initialem und maximalem Wert) verglichen. Zu beachten ist hier, daß ein maximal erreichter Wert eines Laborparameters keine frühzeitige Risikoeinschätzung bereits in der Notaufnahme erlaubt.

#### **4.4.1. Stationäre Aufnahme**

Der Copeptinmittelwert der 119 stationär aufgenommenen Patienten lag bei 30,80 pmol/L mit Standardabweichung 48,51 und war mit einem Niveau von 0,293 nicht signifikant unterschiedlich vom Mittelwert der 9 aus der Notaufnahme entlassenen Patienten von 13,50 pmol/L mit Standardabweichung 24,14. Gleiches trifft auf die Untergruppen der Patienten mit Husten und Fieber oder Fieber und die Untergruppe der Patienten mit Dyspnoe, Husten und Fieber oder Fieber (29,53 pmol/L vs. 21,42 pmol/L) zu. Allerdings ist bei der geringen Anzahl der direkt entlassenen Patienten der T-Test nicht ausreichend valide.

Wie bereits im Vorabschnitt dargestellt korrelierte Copeptin jedoch in der Gruppe aller COVID-19-Patienten mit der Gesamtaufenthaltsdauer ( $p = 0,006$ ), in der Kohorte der initial symptomatischen Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten zeigte sich jedoch nur ein Trend ( $p = 0,072$ ).

#### **4.4.2. Organversagen**

Bei den 20 von 119 stationären COVID-19-Patienten trat im Verlauf ein Nierenversagen auf, eine andere Art von Organversagen wurde nicht dokumentiert. Der Mittelwert für Copeptin war mit 61,26 pmol/L und Standardabweichung von 87,34 mit einem T-Wert von 1,848 und einem Niveau von 0,079 bei Varianzungleichheit nach Levene nicht signifikant höher als bei den Patienten ohne dokumentiertes Organversagen im Verlauf (24,64 pmol/L, Standardabweichung 33,56). Allerdings zeigt sich hier zumindest ein Trend zu höherem Copeptin als Risikomarker für Organversagen. In der ROC-Analyse zeigte sich ein hoch signifikanter Wert, allerdings war die Fläche gerade eben nicht mehr ausreichend (20/119 Patienten, AUROC 0,687, Signifikanz 0,008).

Bei den 85 stationär aufgenommenen symptomatischen Patienten (Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten) lag die AUROC bzgl. Organversagens jeglicher Art (11 Patienten) mit 0,670 analog im unzureichenden Bereich und war nicht signifikant (Niveau 0,071). Dies traf auch auf die Gruppe der COVID-19-Patienten mit Infektsymptomen ohne jedoch Dyspnoe zu (5/60 Patienten, AUROC 0,502. Signifikanz 0,989).

#### **4.4.4. REMDESIVIR**

Das initiale Copeptin konnte die Therapie mit Remdesivir im Verlauf nicht vorhersagen (AUROC 0,529, Signifikanz 0,749), allerdings erscheint die Anzahl von 11 hiermit dokumentiert

behandelten Patienten in der Datenbank sehr niedrig, so daß von einer insuffizienten Dokumentation ausgegangen werden kann.

#### **4.4.5. Intensivpflichtigkeit**

##### **a) prognostischer Nutzen von Copeptin**

###### **Stationäre COVID-19-Patienten**

Der Copeptinmittelwert der 30 Patienten, welche im Verlauf intensivstationär versorgt werden mußten, lag bei 50,81 pmol/L mit Standardabweichung 54,35 und war mit einem T-Wert von -2,458 und einem Niveau von 0,016 signifikant höher als der Mittelwert der 82 Patienten, welche nicht intensivmedizinisch behandelt werden mußten (25,32 pmol/L, Standardabweichung 46,37). Die ROC-Analyse zeigte ebenso einen akzeptablen Wert (AUROC 0,710, Signifikanzniveau 0,001, 95%-KI 0,597 - 0,822, Grenzwert 12,6 pmol/L mit Sensitivität von 80% und Spezifität von 50%)

###### **Stationäre COVID-19-Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber**

Bei den anamnestisch symptomatischen (Dyspnoe, Husten und Fieber oder Fieber) COVID-19-Patienten lag der Copeptinmittelwert der 19 Patienten, welche im Verlauf intensivpflichtig wurden, bei 53,54 pmol/L mit Standardabweichung 65,05 und war mit einem T-Wert von -2,045 und einem Niveau von 0,044 weiterhin signifikant höher als der Mittelwert der 63 initial symptomatischen Patienten, welche nicht intensivpflichtig wurden (24,31 pmol/L, Standardabweichung 51,17). Die AUROC hingegen war unzureichend (0,667,  $p = 0,029$ ).

###### **Stationäre COVID-19-Patienten mit Husten und Fieber oder Fieber**

Bei den Patienten mit Infektzeichen ohne Dyspnoe (Husten und Fieber oder Fieber) lag der Copeptinmittelwert der 13 Patienten, welche intensivpflichtig wurden, bei 37,98 pmol/L mit Standardabweichung 64,07 und war bei Varianzungleichheit nach Levene nicht statistisch signifikant unterschiedlich zu dem Mittelwert der 45 nicht intensivpflichtigen Patienten (15,97 pmol/L, Standardabweichung 19,14). Die AUROC lag ebenfalls im ungenügenden Bereich (0,651) und war nicht signifikant ( $p = 0,103$ ).

##### **b) prognostischer Nutzen klinischer Parameter**

###### **Initiale Körpertemperatur und Intensivpflichtigkeit bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber**

Die initiale Körpertemperatur der 8/57 anamnestisch symptomatischen Patienten, welche im Verlauf intensivpflichtig wurden, lag im Mittelwert bei 38,55 Grad (Standardabweichung 0,97) und war mit einem Niveau von 0,002 signifikant höher als der Temperaturmittelwert der im Verlauf nicht intensivpflichtigen Patienten (37,41 Grad, Standardabweichung 0,93). Analog zum T-Test war in der Gruppe der initial symptomatischen Patienten die AUROC bzgl. Intensivverlegung (8 Patienten) mit 0,809 gut (Signifikanz 0,005, 95%-KI 0,654 - 0,963, Grenzwert 38,3 Grad C, Sensitivität 75%, Spezifität 84%) und Copeptin überlegen.

### **Initiale Körpertemperatur und Intensivpflichtigkeit bei SARS-CoV-2**

In der Gruppe jeglicher COVID-19-Patienten jedoch wurde im T-Test keine Signifikanz erreicht (Niveau 0,087). Hier bleibt aber ein Trend erkennbar. In der ROC-Analyse aller COVID-19-Patienten war bei den 15 Patienten mit vorliegender initialer Körpertemperatur, welche im Verlauf intensivpflichtig wurden, die AUROC mit 0,676 ebenso ungenügend (Signifikanz 0,036).

### **Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) und Intensivpflichtigkeit bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber**

Die initiale Sauerstoffsättigung lag bei 13 anamnestisch symptomatischen und im Verlauf intensivpflichtigen Patienten bei 87,49% (Standardabweichung 3,46) und war nicht signifikant niedriger (Signifikanzniveau 0,065) als die der 49 nicht intensivpflichtigen Patienten (Mittelwert 95,94%, Standardabweichung 3,46). Allerdings ist ein Trend zu schlechterer Sättigung ersichtlich.

### **Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) und Intensivpflichtigkeit bei SARS-CoV-2**

In der Gruppe aller COVID-19-Patienten jedoch war der Mittelwert signifikant niedriger (21/86 Patienten, 89,24%, Standardabweichung 12,28 vs. 95,34%, Standardabweichung 3,88; Signifikanzniveau 0,036).

In der ROC-Analyse wurden in beiden Kollektiven für die Sauerstoffsättigung allerdings keine annähernd akzeptablen Werte erreicht (13 Patienten, AUROC 0,151, Signifikanz < 0,001 und 21 Patienten AUROC 0,230, Signifikanz < 0,001).

### **Initiale Sauerstoffgabe und Intensivpflichtigkeit bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber**

Die initiale Sauerstoffgabe per Nasenbrille oder Maske während des Aufenthaltes war bei 9 anamnestisch symptomatischen und im Verlauf intensivpflichtigen Patienten mit 7,56 L O<sub>2</sub> im Mittel und Standardabweichung von 4,42 signifikant höher als bei den 23 übrigen Patienten mit dokumentierter Sauerstoffgabe im Mittel von 1,70 L und Standardabweichung von 1,11 (Signifikanzniveau 0,004). In der ROC-Analyse wurden die guten Ergebnisse für die initiale Sauerstoffgabe bestätigt (AUROC 0,913, Signifikanz < 0,001, 95%-KI 0,789 - 1,00, Grenzwert 5 L, Sensitivität 78%, Spezifität 100% für initial symptomatische Patienten).

### **Initiale Sauerstoffgabe und Intensivpflichtigkeit bei SARS-CoV-2**

Vergleichbare Werte wurden auch in der Gruppe aller COVID-19-Patienten erreicht in T-Test (6,6 L, Standardabweichung 3,86 vs. 2,0 L, Standardabweichung 1,41, Signifikanzniveau 0,001) und ROC-Analyse (AUROC 0,903, Signifikanz < 0,001, 95%-KI 0,805 - 1,00, Grenzwert 3,5 L, Sensitivität 79%, Spezifität 82%).

## **c) prognostischer Nutzen von klassischen Laborparametern**

### **aa) CRP**

#### **CRP initial und maximal bzgl. Intensivpflichtigkeit bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber und allen stationären COVID-19-Patienten**

Sowohl in der Gruppe aller stationären Patienten als auch in der Gruppe der initial symptomatischen COVID-19-Patienten waren sowohl das initiale CRP als auch das maximal erreichte CRP im Mittelwert bei Patienten, welche intensivpflichtig wurden, signifikant höher als bei Patienten, welche nicht auf Intensivstation betreut werden mußten.

In der ROC-Analyse war die AUROC für das initiale CRP bei allen SARS-CoV-2-Patienten ungenügend (0,645), bei den initial symptomatischen Patienten hingegen akzeptabel (0,735).

Das maximal erreichte CRP zeigt in der symptomatischen Gruppe eine gute und leicht bessere AUROC als in der Gruppe aller COVID-19-Patienten (AUROC 0,868 vs. 0,832)

In der Datenerfassung wird nicht unterschieden, ob das maximale CRP erst auf Intensivstation erreicht wurde oder bereits zuvor. Alle Werte in T-Test und ROC-Analyse waren signifikant.

## **bb) Interleukin 6 (IL-6)**

### **IL-6 initial und maximal bzgl. Intensivpflichtigkeit bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber und allen COVID-19-Patienten**

Lediglich das maximal erreichte IL-6 erreichte im T-Test bzgl. Intensivpflichtigkeit eine signifikante Mittelwertdifferenz (1324,81 vs. 123,32 pmol/L, Standardabweichung 3111,3 vs. 279,13,  $p = 0,047$ ,  $n=29$ ) in der Kohorte aller Patienten. In der Kohorte der Patienten mit mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber zeigte sich dies nicht.

Das initiale IL-6 war sowohl in der Gruppe initial symptomatischer Patienten als auch in der Gruppe aller COVID-19-Patienten nicht signifikant unterschiedlich.

In der Gruppe aller COVID-19-Patienten war die AUROC für das initiale IL-6 bei insuffizienten 0,682 (Signifikanz 0,004). Das maximale IL-6 erreichte jedoch eine gute AUROC von 0,859 (Signifikanz  $< 0,001$ , 95%-KI 0,776 - 0,941, Grenzwert 94 pg/ml, Sensitivität 83%, Spezifität 75%).

In der Gruppe der symptomatischen COVID-19-Patienten (Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten) erreichte jedoch bereits das initiale IL-6 eine akzeptable AUROC (0,788, Signifikanz  $< 0,001$ , 95%-KI 0,655 - 0,921, Grenzwert 48,25 pg/ml, Sensitivität 77%, Spezifität 73%), das maximal erreichte IL-6 lag bei dieser Gruppe bereits im guten Bereich (AUROC 0,856, Signifikanz  $< 0,001$ , 95%-KI 0,761 - 0,952, Grenzwert 227 pg/ml, Sensitivität 71%, Spezifität 90%).

## **cc) D-Dimere**

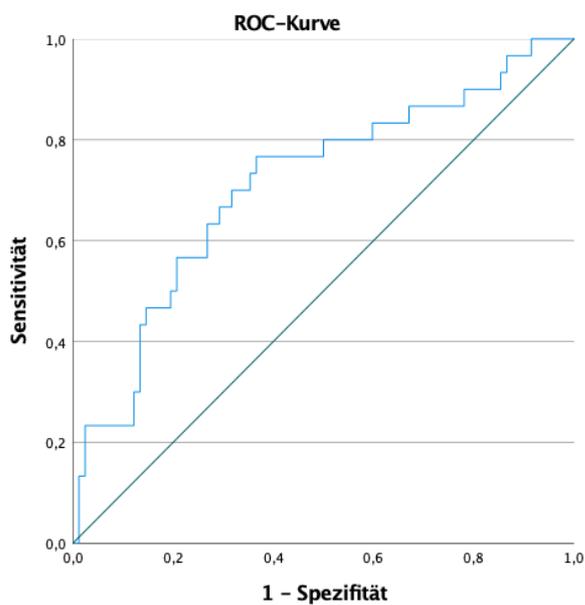
### **D-Dimere initial und maximal bzgl. Intensivpflichtigkeit bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber und allen stationären COVID-19-Patienten**

Bei allen stationären COVID-19 Patienten waren die initialen D-Dimere bei den später intensivpflichtigen Patienten nicht signifikant höher (23/62 Patienten, Mittelwert 2,757 vs. 2,21 g/ml), wohl aber die maximal erreichten D-Dimere (8,25 g/ml, Standardabweichung 9,92 vs. 2,68 g/ml, Standardabweichung 3,75, Signifikanzniveau 0,007). Gleiches gilt auch für die initial symptomatische Patientengruppe, wo die initialen D-Dimere im Mittel nicht signifikant höher waren (3,78 vs. 2,08 g/ml), jedoch die maximal erreichten (8,33 g/ml, Standardabweichung 9,98 vs. 2,61 g/ml, Standardabweichung 3,51, Signifikanzniveau 0,033).

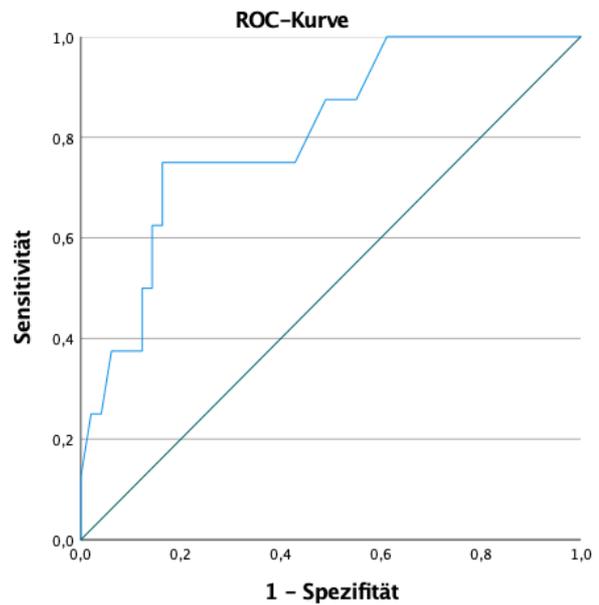
Vergleichbar zum T-Test verhielt es sich in der ROC-Analyse. Die initialen D-Dimere konnten die Intensivpflichtigkeit der 23 COVID-19-Patienten nicht suffizient voraussagen (AUROC

0,568, Signifikanz 0,337). Die AUROC der maximalen D-Dimere erreichte mit 0,765 ein akzeptables Niveau und war signifikant (Niveau < 0,001, 95%-KI 0,669 - 0,860, Grenzwert 2,4 g/ml bei Sensitivität 64%, Spezifität 70%).

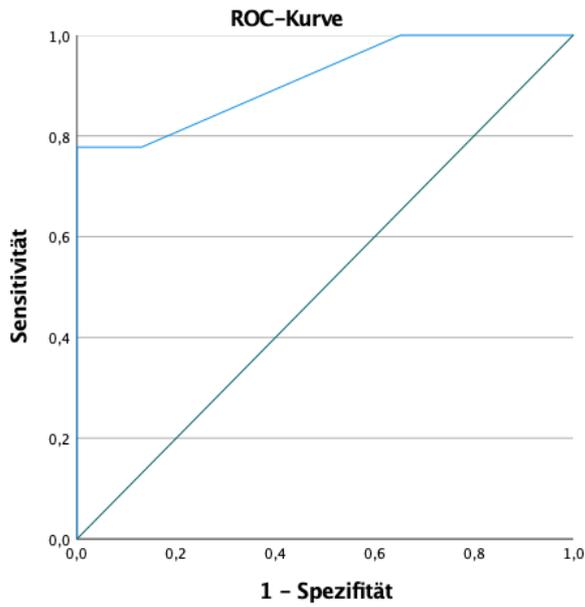
Die initialen D-Dimere bei initial symptomatischen Patienten zeigten analog eine ungenügende und nicht signifikante AUROC (13 Intensivverlegungen, AUROC 0,621, Signifikanz 0,186), die maximal erreichten D-Dimere zeigten hingegen eine akzeptable Vorhersagekraft (17 Verlegungen, AUROC 0,755, Signifikanz 0,002, 95%-KI 0,629 - 0,881, Grenzwert 3,45 g/ml, Sensitivität 53%, Spezifität 76%).



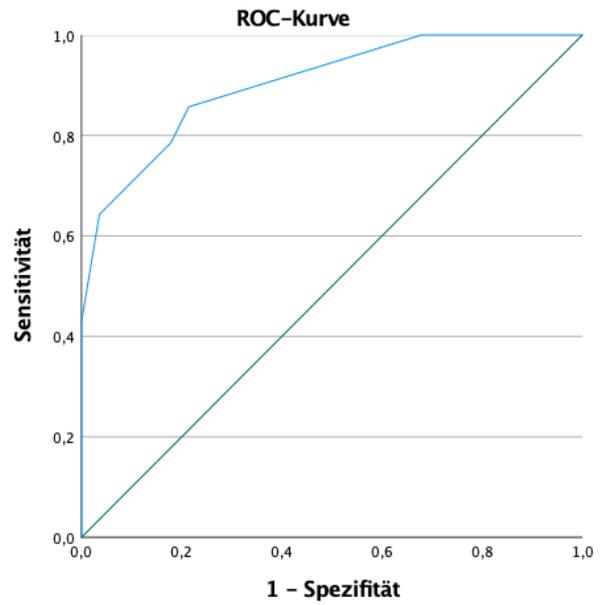
**ROC-Kurve Copeptin bzgl. Intensivpflichtigkeit bei stationären Patienten mit SARS-CoV-2**



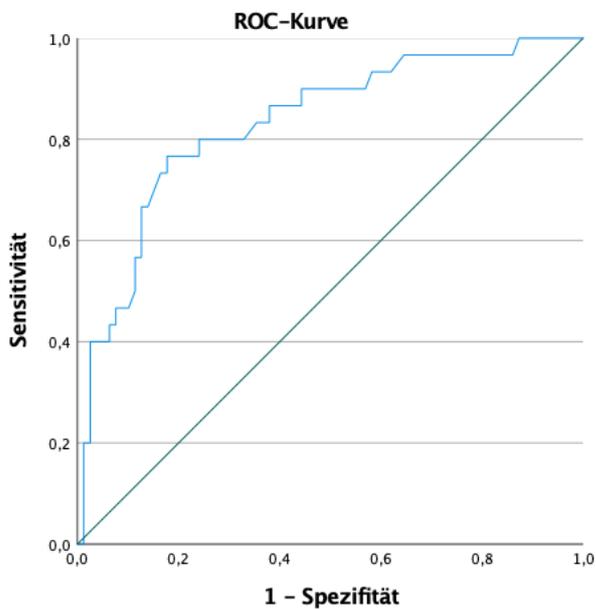
**ROC-Kurve Initiale Körpertemperatur und Intensivpflichtigkeit bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber**



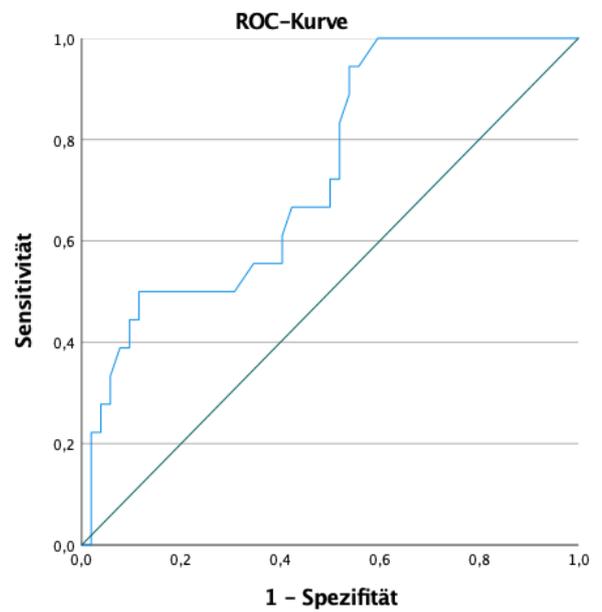
**ROC-Kurve Maximale Sauerstoffgabe und Intensivpflichtigkeit bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber**



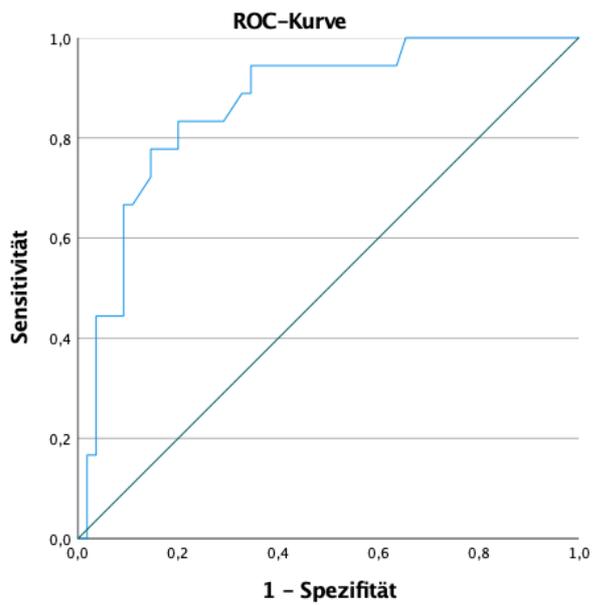
**ROC-Kurve Maximale Sauerstoffgabe und Intensivpflichtigkeit bei SARS-CoV-2**



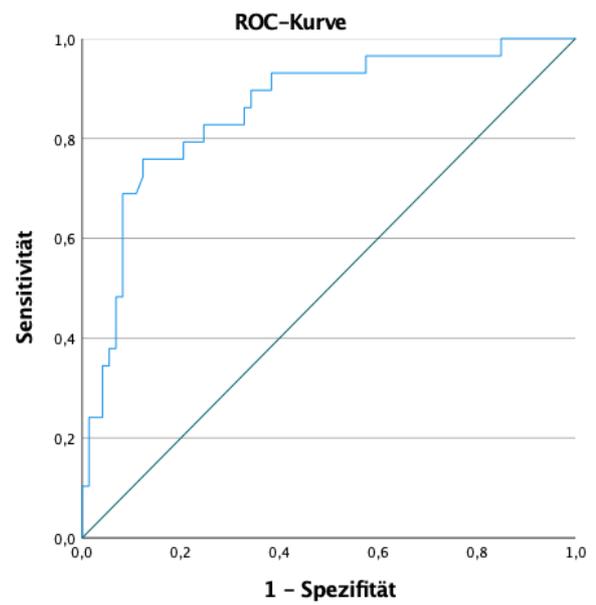
**ROC-Kurve CRP maximal bzgl. Intensivpflichtigkeit**



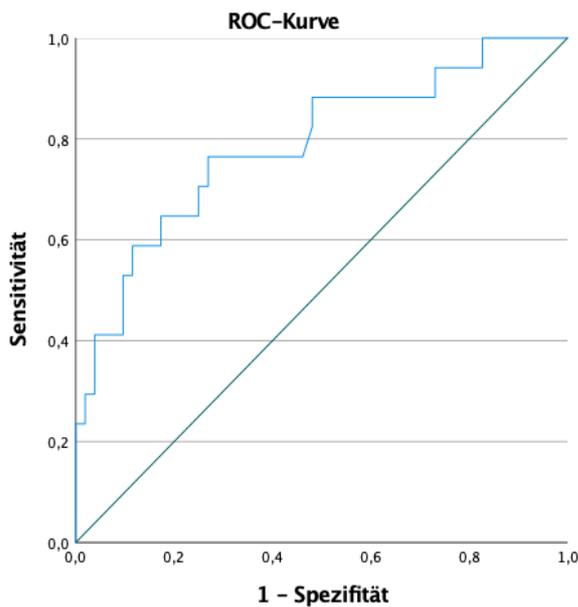
**ROC-Kurve CRP initial bzgl. Intensivpflichtigkeit, symptomatische Patienten**



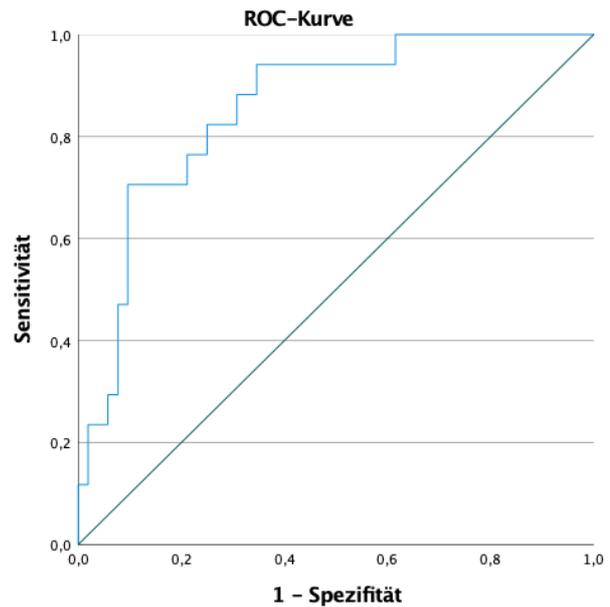
**ROC-Kurve CRP maximal bzgl. Intensivpflichtigkeit, symptomatische Patienten**



**ROC-Kurve IL-6 maximal bzgl. Intensivverlegung, alle COVID-19-Patienten**



**ROC-Kurve IL-6 initial bzgl. Intensivpflichtigkeit, symptomatische Patienten**



**ROC-Kurve IL-6 maximal bzgl. intensivpflichtigkeit, symptomatische Patienten**

Intensivpflichtigkeit	alle Patienten		initial symptomatische Patienten	
	CRP init.	CRP max.	CRP init.	CRP max.
<b>T-Test</b>				
Patientenanzahl	30/103	30/109	18/70	18/73
Mittelwert	7,47 mg/dl vs. 4,77 mg/dl	20,30 mg/dl vs. 8,43 mg/dl	9,46 mg/dl vs. 4,78 mg/dl	20,956 mg/dl vs. 8,21 mg/dl
Standardabweichung	6,49 vs. 5,65	9,84 vs. 7,40	7,16 vs. 5,72	9,02 vs. 7,49

Signifikanzniveau	0,038	< 0,001	0,007	< 0,001
<b>ROC-Analyse</b>				
AUROC	0,645	0,832	0,735	0,868
Signifikanz	0,021	< 0,001	0,003	<0,001
95%-KI		0,744-0,919	0,607-0,862	0,777-0,960
Grenzwert		15,1 mg/dl	3,35 mg/dl	14,55 mg/dl
Sensitivität		77%	78%	78%
Spezifität		82%	48%	85%

**CRP initial und maximal bzgl. Intensivpflichtigkeit bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber und allen stationären COVID-19-Patienten**

	Anzahl der Patienten, n	Mittelwert, (Standardabweichung)	Levene-Test der Varianzgleichheit	Signifikanzniveau, 2-seitig	T-Wert	df
<b>Copeptin</b>						
Stationäre Patienten	30/82	50,8/25,3 (54,3/46,4)	0,081	0,016	-2,458	110
Stationäre Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	19/63	53,5/24,3 (65,0/51,2)	0,052	0,044	-2,045	80
Stationäre Patienten mit Husten und Fieber oder Fieber	13/45	37,98/15,97 (64,1/19,1)		nicht signifikant		
<b>klinische Parameter</b>						
Initiale Körpertemperatur bei stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	8/49	38,6/37,4 (0,97/0,9)	0,986	0,002	-3,203	55
Initiale Körpertemperatur bei stationären Patienten	15			0,087	-	
Sauerstoffsättigung (SpO2) stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	13/49	87,5%/95,94 % (3,5/3,5)		0,065		
Sauerstoffsättigung (SpO2) stationären Patienten	21/65	89,2/95,3 (12,3/3,9)	0,003	0,036	2,241	21,303
Initiale Sauerstoffgabe stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	9/23	7,6/1,7 (4,4/1,2)	<0,001	0,004	-3,930	8,935
Initiale Sauerstoffgabe stationären Patienten	14/28	6,64/2,00 (3,9/1,4)	0,001	0,001	-4,362	14,776
<b>klassische Laborparameter</b>						
IL-6 initial bei stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	17/52	232,4/43,7 (505,96/39,2)	<0,001	0,144	-1,536	16,063
IL-6 initial bei stationären Patienten	29/72	163,95/46,6 (394,0/46,3)	0,003	0,121	-1,600	28,313
IL-6 maximal bei stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	17/52	1335,7/139,4	<0,001	0,172	-1,430	16,092

		(3443,3/322,3)				
IL-6 maximal bei stationären Patienten	29/73	1324,8/123,3 (3111,3/279,1)	<0,001	0,047	-2,076	28,179
D-Dimere initial bei stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber		3,8/2,1		nicht signifikant		
D-Dimere initial bei stationären Patienten	23/62	2,8/2,2		nicht signifikant		
D-Dimere maximal bei stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	17/50	8,3/2,6 (9,98/3,5)	<0,001	0,033	-2,137	17,365
D-Dimere maximal bei stationären Patienten	28/70	8,3/2,7 (9,9/3,8)	<0,001	0,007	-2,892	30,145

#### T-Test Intensivpflichtigkeit

#### 4.4.6. Lungenarterienembolie (LAE)

##### a) prognostischer Nutzen von Copeptin

##### Copeptin bzgl. LAE bei SARS-CoV-2

Bei 3 von 131 COVID-19-Patienten wurde im Verlauf eine LAE diagnostiziert, der Mittelwert dieser Gruppe unterschied sich nicht signifikant vom Mittelwert der COVID-19-Patienten ohne LAE-Nachweis, wobei festzustellen ist, daß in unserer Gruppe in Vergleich zu o.g. Literatur Lungenarterienembolien sehr selten nachgewiesen wurden und ggf. unterdiagnostiziert sein könnten. Die ROC-Analyse zeigt ein vergleichbar ungenügendes, aber nicht valides Ergebnis (AUROC 0,508,  $p = 0,913$ ).

##### b) prognostischer Nutzen klinischer Parameter

##### Körpertemperatur initial bzgl. LAE bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber, allen COVID-19-Patienten und intensivstationären COVID-19-Patienten

Weder bei COVID-19-Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten in der Anamnese noch bei allen COVID-19-Patienten war die initiale Körpertemperatur bei Patienten, welche im Verlauf eine LAE zeigten, signifikant höher als bei Patienten ohne Nachweis dieser.

Auch die ROC-Analyse zeigte keinerlei diagnostischen Nutzen bzgl. LAE bei allerdings geringer Fallzahl in den 3 Kohorten „Alle COVID-19-Patienten“, initial symptomatische Patienten sowie Intensivpatienten.

### **SpO<sub>2</sub> bzgl. LAE bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber, allen COVID-19-Patienten und intensivstationären COVID-19-Patienten**

Die initiale SpO<sub>2</sub> unterschied sich zwischen Patienten mit und ohne LAE-Nachweis im Verlauf nicht signifikant, weder in der Gruppe aller COVID-19-Patienten noch in den Untergruppen der initial symptomatischen oder Intensivpatienten. Auch die ROC-Analyse zeigte keinerlei diagnostischen Nutzen für die drei Kohorten auf.

### **O<sub>2</sub>-Gabe bzgl. LAE bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber, allen COVID-19-Patienten und intensivstationären COVID-19-Patienten**

Von 14 intensivpflichtigen COVID-19-Patienten mit dokumentierter Sauerstoffgabe wurde bei einem initial symptomatischen Patienten eine LAE diagnostiziert. Ein valider Mittelwertvergleich läßt sich hierbei nicht anstellen, erwähnt sei aber, daß dieser Patient mit 14 L Sauerstoffgabe deutlich über dem Mittelwert der übrigen Intensivpatienten von 6,08 L O<sub>2</sub>-Gabe mit Standardabweichung 3,35 lag. Der Mittelwert aller COVID-19-Patienten lag bei 3,0 L.

Die AUROC für Sauerstoffbedarf bzgl. LAE lag bei 0,988 und war nicht statistisch signifikant (0,099), in der Gruppe der initial symptomatischen Patienten lag die AUROC bei 0,984 und war ebenfalls nicht signifikant (Niveau 0,104). Für die Untergruppe der Intensivpatienten ergeben sich vergleichbare ungenügende Werte (AUROC 0,962, Signifikanz 0,137). Zudem erscheint die Fallzahl zu gering.

### **c) prognostischer Nutzen von klassischen Laborparametern**

#### **CRP initial und maximal bzgl. LAE bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber, allen COVID-19-Patienten und intensivstationären COVID-19-Patienten**

In der Gruppe aller COVID-19-Patienten zeigten 3 von 111 Patienten mit erhobenem initialen und maximalen CRP eine LAE. Die AUROC lagen bei 0,901 (initiales CRP, Signifikanz 0,018, 95%-KI 0,817 - 0,985, Grenzwert 11 mg/dl, Sensitivität 67%, Spezifität 91%) und bei 0,658 (maximales CRP, Signifikanz 0,352). Bei geringer Fallzahl ist eine valide Auswertung nicht möglich. Hingewiesen sei trotzdem auf den höheren Mittelwert des maximalen CRP von 13,27 mg/dl (Standardabweichung von 6,17) in Vergleich zu 5,17 mg/dl (Standardabweichung 5,73). Rechnerisch ergäbe sich hier ein Signifikanzniveau von 0,018.

Weder das initiale noch das maximal erreichte CRP waren bei COVID-19-Patienten mit anamnestisch Fieber oder Fieber und Husten oder Dyspnoe bei Nachweis einer LAE (2 Patienten) signifikant höher als bei den übrigen Patienten (76 Patienten), ebenso wenig in der Gruppe der

Intensivpatienten. Die ROC-Analyse erbrachte in diesen beiden Subkohorten ähnliche Ergebnisse mit AUROC zwischen 0,207 und 0,855. Lediglich das initiale CRP bei symptomatischen Patienten erreichte beinahe eine akzeptable Signifikanz (AUROC 0,855, Signifikanz 0,088) Sinnvolle Aussagen lassen sich bei der geringen Fallzahl nicht treffen, die Werte dienen aber der Orientierung.

### **IL-6 initial und maximal bzgl. LAE bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber, allen COVID-19-Patienten und intensivstationären COVID-19-Patienten**

Weder das initiale noch das maximal erreichte IL-6 unterschieden sich bei Patienten mit LAE-Nachweis im Verlauf signifikant, weder in der symptomatischen Patientengruppe, der Gruppe aller Patienten auf Normal- und Intensivstation, noch in der Gruppe der Intensivpatienten.

Auch in der ROC-Analyse bzgl. LAE hatte IL-6 initial keine gute Vorhersagekraft (AUROC 0,557, Signifikanz 0,736). Das maximal erreichte IL-6 war vergleichbar unzureichend (AUROC 0,564, Signifikanz 0,706). Die Werte lagen sowohl für das initiale, als auch das maximal erreichte IL-6 in den Gruppen aller COVID-19-Patienten, der initial symptomatischen Patienten als auch der Intensivpatienten vergleichbar schlecht (AUROC 0,357 - 0,528, Signifikanzniveau 0,633 - 0,905).

### **D-Dimere initial und maximal bzgl. LAE bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber und allen COVID-19-Patienten**

Von 65 symptomatischen COVID-19-Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten in der Anamnese und vorliegenden initialen D-Dimeren wurde bei 2 Patienten im Verlauf eine LAE diagnostiziert. Die initialen D-Dimere waren bei Varianzungleichheit nach Levene zwischen beiden Gruppen (1,879 und 14,050 g/ml) nicht signifikant unterschiedlich (zweiseitiges Signifikanzniveau 0,326).

In der Gruppe aller COVID-19-Patienten zeigte sich bei 3/92 Patienten jedoch ein Trend zu höheren D-Dimeren bereits initial (Signifikanzniveau 0,083, Mittelwert 15,87 g/ml, Standardabweichung 7,54 vs. 1,76 g/ml, Standardabweichung 2,54). Jedoch erscheint die Patientenzahl in beiden Fallgruppen zu gering.

Von 74 COVID-19-Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten in der Anamnese und vorliegenden maximalen D-Dimeren wurde bei 2 Patienten im Verlauf eine LAE diagnostiziert. Die maximalen D-Dimere waren bei Varianzgleichheit nach Levene mit einem Signifikanzniveau von 0,014 im Gegensatz zu den initialen in der Gruppe mit LAE (Mittelwert 14,05 g/ml, Standardabweichung 9,69) signifikant höher als in der Gruppe ohne LAE-Nachweis im

Verlauf (Mittelwert 3,45 g/ml, Standardabweichung 5,79). In der Gruppe aller COVID-19-Patienten verbessert sich die Signifikanz der Mittelwertdifferenz der maximal erreichten D-Dimere von 0,014 auf 0,001 (3/105 Patienten, 15,87 g/ml vs. 3,68 g/ml).

Die initialen D-Dimere des einen Intensivpatienten, bei welchem im Verlauf eine LAE dokumentiert wurde, lag mit 20,90 g/ml deutlich über dem Mittelwert der LAE-negativen intensivpflichtigen COVID-19-Patienten von 1,93 g/ml, bei nur einem Fall ist die Aussage bzgl. der Signifikanz nicht valide.

Dieser D-Dimer-Wert war zugleich der maximal gemessene bei diesem Patienten, die maximal erreichten D-Dimere bei den übrigen Patienten ohne LAE-Nachweis stiegen im Verlauf im Mittel auf 7,78 g/ml.

Bei dem einen Intensivpatienten zeigt sich rechnerisch auch in der ROC-Analyse ein guter Wert (AUROC 1,000, Signifikanz 0,097), welcher jedoch aufgrund der Fallzahl nicht valide ist und kein ausreichendes Signifikanzniveau erreicht. Die maximal erreichten D-Dimere liegen hier etwas schlechter (1 Patient, AUROC 0,852, Signifikanz 0,240).

Ausreichende Signifikanz wird rechnerisch erst in der Gruppe aller symptomatischen Patienten erreicht (2 Patienten mit LAE, AUROC 0,976, Signifikanz 0,023, 95%-KI 0,93 - 1,00, Grenzwert 7 g/ml, Sensitivität 100%, Spezifität 95%), wobei auch hier die Fallzahl zu gering ist.

Ein vergleichbarer, jedoch nicht besserer und ebenso nicht valider Wert ergibt sich rechnerisch für die maximal erreichten D-Dimere der symptomatischen Patienten (AUROC 0,924, Signifikanz 0,042, 95%-KI 0,836 - 1,00, Grenzwert 6,9 g/ml, Sensitivität 100%, Spezifität 87%).

Betrachtet man die Gruppe aller COVID-19-Patienten (3/92 mit LAE-Nachweis, AUROC 0,989, 95%-KI 0,965 - 1,000, Signifikanzniveau 0,004), verbessert sich die Vorhersagekraft der initialen D-Dimere auf ein exzellentes Niveau. Der Grenzwert läge bei 7,0 g/ml Sensitivität 100%, Spezifität 97%. Eine valide Grenzwertbestimmung bedarf jedoch einer deutlich größeren Fallzahl. Die AUROC der maximal erreichten D-Dimere lag mit 0,938 und einer Signifikanz von 0,010 nur geringst schlechter.

	Anzahl der Patienten, n	Mittelwert, (Standardabweichung)	Levene-Test der Varianzgleichheit	Signifikanzniveau, 2-seitig	T-Wert	df
<b>Laborparameter</b>						
CRP maximal bei stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	3/108	13,3/5,2 (6,2/5,7)		0,018		

D-Dimere initial bei stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	2/63	1,9/14,1		0,326		
D-Dimere initial bei stationären Patienten	3/89	15,9/1,8 (7,5/2,5)		0,083		
D-Dimere maximal bei stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	2/72	14,1/3,4 (9,7/5,8)	0,308	0,014	-2,524	72
D-Dimere maximal bei stationären Patienten	3/102	15,9/3,7 (7,5/6,1)	0,452	0,001	-3,380	103

**T-Test Lungenarterienembolie**

#### 4.4.7. Intubation

##### a) prognostischer Nutzen von Copeptin

##### **Copeptin bzgl. Intubation bei SARS-CoV-2 mit Husten und Fieber oder Fieber, stationären COVID-19-Patienten und intensivstationären COVID-19-Patienten**

16/119 stationären COVID-19-Patienten wurden intubiert, Copeptin erreichte hierfür eine akzeptable AUROC von 0,711 (Signifikanzniveau 0,007, 95%-KI 0,567 - 0,856, Grenzwert 21,6 pmol/L, Sensitivität 75%, Spezifität 69%). Im T-Test wird dieses Ergebnis bestätigt (Mittelwert 56,6 pmol/L vs. 26,79 pmol/L, Standardabweichung 61,79 vs. 45,16; Signifikanzniveau 0,022). Betrachtet man die Patienten mit Infektsymptomatik (Fieber und/oder Husten, 8/60 Intubationen), so erreicht die AUROC mit 0,644 kein akzeptables Niveau mehr und ist nicht signifikant ( $p = 0,192$ ), im T-Test (Mittelwert 48,89 pmol/L vs. 14,96 pmol/L, Standardabweichung 80,77 vs. 16,36, Signifikanzniveau 0,274 bei Varianzungleichheit nach Levene) wird ebenfalls kein signifikanter Unterschied erreicht.

Auch in der Gruppe der 90 Patienten, welche anamnestisch Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten zeigten und welche SARS-CoV-2 positiv mittels PCR getestet wurden, zeigte sich die AUROC bzgl. Intubation (10 Patienten) mit 0,657 unzureichend und mit einem Niveau von 0,11 nicht signifikant, im T-Test zeigte sich ebenso eine nicht signifikante Mittelwertdifferenz (Mittelwert 55,56 pmol/L vs. 25,77 pmol/L, Standardabweichung 75,25 vs. 49,8; Signifikanz 0,097).

Dies traf vergleichbar auf die Untergruppe der 85 stationär aufgenommenen initial symptomatischen Patienten zu (AUROC 0,653;  $p = 0,12$ ), bei diesen zeigt auch der T-Test keine signifikante Mittelwertdifferenz, lediglich Trendniveau wird erreicht (Mittelwert 55,56 pmol/L vs. 25,21 pmol/L, Standardabweichung 75,25 vs. 50,1, Signifikanzniveau 0,094).

Von den 19 Patienten, welche im Verlauf auf Intensivstation verlegt wurden, konnte das initial in Notaufnahme oder am ersten Tag des stationären Aufenthaltes abgenommene Copeptin die Intubationspflichtigkeit (9 Patienten) nicht vorhersagen (AUROC 0,467; Signifikanzniveau 0,81, im T-Test Signifikanzniveau 0,286).

## **b) prognostischer Nutzen klinischer Parameter**

### **Körpertemperatur bzgl. Intubation bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber, allen COVID-19-Patienten und intensivstationären COVID-19-Patienten**

Die initiale Körpertemperatur erreichte bzgl. Intubation keine suffiziente und signifikante Vorhersagekraft (AUROC 0,520 - 0,715, Signifikanz 0,062 - 0,903) in den Gruppen aller COVID-19-Patienten, der Patienten mit Infektsymptomatik, in der Gruppe mit Infektsymptomatik oder Dyspnoe und in der Gruppe der Intensivpatienten. Im T-Test zeigte sich lediglich ein Trend zu höheren Werten in der Gruppe aller COVID-19-Patienten (Signifikanzniveau 0,063, 37,42 vs. 38,03 Grad C.), in den übrigen Kohorten lag das Signifikanzniveau zwischen 0,112 und 0,792.

### **Initiale SpO2 bzgl. Intubation bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber, allen COVID-19-Patienten und intensivstationären COVID-19-Patienten**

Die initiale Sauerstoffsättigung zeigte bzgl. Intubation im Verlauf keinen prognostischen Nutzen (AUROC 0,069 - 0,442, Signifikanz < 0,001 - 0,664 in den Gruppen alle COVID-19-Patienten, initial symptomatische Patienten und Intensivpatienten. Im T-Test erreichte die Mittelwertdifferenz in allen drei Kohorten keine ausreichende Signifikanz, es zeigte sich aber in der Kohorte der initial symptomatischen Patienten (Mittelwert 89,14% vs. 95,03%, Signifikanzniveau 0,057) und der Kohorte aller COVID-19-Patienten (Mittelwert 90,64% vs. 90,62%, Signifikanzniveau 0,059) ein Trend zu einer schlechteren initiale Sauerstoffsättigung.

### **Initiale Sauerstoffgabe bzgl. Intubation bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber, allen COVID-19-Patienten und intensivstationären COVID-19-Patienten**

Bzgl. Intubation (9 Patienten) lag die AUROC der initialen Sauerstoffgabe für alle COVID-19-Patienten bei akzeptablen 0,763 und war mit einem Niveau von 0,016 statistisch signifikant (95%-KI 0,604 - 0,922). Ein Grenzwert ergäbe sich bei 2,5 L O<sub>2</sub> über Nasenbrille mit einer Sensitivität von 78% und einer Spezifität von 68%. Im T-Test wird ein signifikanter Mittelwert-

unterschied verfehlt, es zeigt sich jedoch ein Trend zu höherer Sauerstoffgabe bei später intubierten Patienten (Mittelwert 6,11 L vs. 2,82 L O<sub>2</sub>, Standardabweichung 4,70 vs. 2,44, Signifikanzniveau 0,073).

In der Gruppe der initial symptomatischen Patienten ergeben sich vergleichbare Werte (AUROC 0,782, Signifikanz 0,047, 95%-KI 0,557 - 1,0, Grenzwert 5 L, Sensitivität 60%, Spezifität 86%), in dieser Kohorte wird bei einem Signifikanzniveau von 0,136 jedoch auch ein Trend verfehlt.

In der Gruppe der Intensivpatienten stellt die maximale Sauerstoffgabe über Nasenbrille oder Maske keinen guten prognostischen Faktor dar (AUROC 0,244, Signifikanz 0,125, Signifikanz im T-Test 0,511).

### **c) prognostischer Nutzen von klassischen Laborparametern**

#### **CRP initial bzgl. Intubation bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber, allen COVID-19-Patienten und intensivstationären COVID-19-Patienten**

Bzgl. Intubation (16 Patienten) lag die AUROC des initialen CRP bei allen stationären COVID-19-Patienten bei 0,732 im akzeptablen Bereich und war signifikant (Niveau 0,003, 95%-KI 0,579 - 0,884, Grenzwert 4,15 mg/dL, Sensitivität 75%, Spezifität 58%). Im T-Test zeigte sich ebenso eine signifikante Mittelwertdifferenz (Mittelwert 11,4 mg/dL vs. 4,37 mg/dL Standardabweichung vs. 4,09, Signifikanzniveau 0,014).

In der Gruppe der initial symptomatischen Patienten (Dyspnoe oder Fieber oder Husten und Fieber) verbessert sich der Wert weiter (10 Patienten, AUROC 0,836, Signifikanz 0,001, 95%-KI 0,689 - 0,983, Grenzwert 4,15 mg/dl, Sensitivität 80%, Spezifität 57%), was im T-Test bestätigt wird (Mittelwert 14,9 mg/dl vs. 4,34 mg/dl, Standardabweichung 10,94 vs. 3,67, Signifikanzniveau 0,014).

Bei den Intensivpatienten hingegen zeigt das initiale CRP keinen prognostischen Nutzen (15 Intubationen, AUROC 0,664, Signifikanz 0,125; Mittelwert 9,7 mg/dl vs. 5,23 mg/dl, Standardabweichung 7,73 vs. 4,1, Signifikanzniveau 0,061).

#### **CRP maximal bzgl. Intubation bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber, allen COVID-19-Patienten und intensivstationären COVID-19-Patienten**

Das maximal erreichte CRP stellt zwar keinen frühen prognostischen Parameter dar, sei aber zur Einordnung der übrigen Parameter auch untersucht.

Bei allen COVID-19-Patienten lag das maximale CRP (16 Intubationen) auch hier deutlich besser als das initiale, im sehr guten Bereich mit einer AUROC von 0,923 (Signifikanz < 0,001, 95%-KI 0,869 - 0,977, Grenzwert 16,05 mg/dl, Sensitivität 81%, Spezifität 84%). Der T-Test

zeigt eine signifikante Mittelwertdifferenz (25,59 mg/dl vs. 9,08, Standardabweichung 8,38 vs. 7,61, Signifikanzniveau < 0,001).

Es verbesserte sich in der initial symptomatischen Gruppe (Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten weiter leicht (10 intubierte Patienten, AUROC 0,945, Signifikanz < 0,001, 95%-KI 0,888 - 1,00, Grenzwert 18,95 mg/dl, Sensitivität 80%, Spezifität 90%) und zeigt eine signifikante Mittelwertdifferenz (26,64 vs. 8,64 mg/dl, Standardabweichung 8,34 vs. 7,15, Signifikanzniveau < 0,001).

In der Gruppe der Intensivpatienten lag die AUROC im Ggs. zum initialen CRP zumindest im akzeptablen Bereich (15 intubationspflichtige Patienten, AUROC 0,758, Signifikanz 0,016, 95%-KI 0,582 - 0,933, Grenzwert 16,8 mg/dl, Sensitivität 73%, Spezifität 53%), ebenso ist die Mittelwertdifferenz signifikant (24,83 mg/dl vs. 15,77 mg/dl, Standardabweichung 8,1 vs. 9,54, Signifikanzniveau 0,009).

### **IL-6 initial und maximal bzgl. Intubation bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber, allen COVID-19-Patienten und intensivstationären COVID-19-Patienten**

Die AUROC des initialen IL-6 für Intubation (16 Patienten) lag in der Gruppe aller COVID-19-Patienten bei akzeptablen 0,762 und war signifikant ( $p = 0,001$ , 95%-KI 0,607 - 0,917). Ein Grenzwert ergäbe sich bspw. bei 39,35 pg/ml mit einer Sensitivität von 75% und einer Spezifität von 57%. Im T-Test wird jedoch keine signifikante Mittelwertdifferenz erreicht (Mittelwert 259,12 pg/ml vs. 46,27 pg/ml, Standardabweichung 517,72 vs. 42,54, Signifikanzniveau 0,121). Das maximal erreichte IL-6 zeigte hier sogar eine gute AUROC von 0,876 (Signifikanzniveau < 0,001, 95%-KI 0,794 - 0,957, Grenzwert 173,5pg/ml bei Sensitivität 94% und Spezifität 82%) und die Mittelwertdifferenz im T-Test wurde signifikant (Mittelwert 1157,11 pg/ml vs. 319,74 pg/ml, Standardabweichung 2366,93 vs. 1541,69, Signifikanzniveau 0,07).

In der Gruppe der initial symptomatischen Patienten (Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten) lag der prognostische Wert sowohl des initialen, als auch des maximal erreichten IL-6 im guten Bereich (10 Intubationen, AUROC 0,832, Signifikanz 0,001, 95%-KI 0,654 - 1,00, Grenzwert 48,9 pg/ml, Sensitivität 80%, Spezifität 71% und AUROC 0,852, Signifikanz < 0,001, 95%-KI 0,732 - 0,971, Grenzwert 257,5 pg/ml, Sensitivität 80%, Spezifität 87%). Im T-Test war der Mittelwertunterschied bei deutlicher Varianzungleichheit jedoch nicht statistisch signifikant (Mittelwert des initialen IL-6 351,90 pg/ml vs. 45,39 pg/ml, Standardabweichung 36,30 vs. 645,60, Signifikanzniveau 0,168; Signifikanzniveau des maximalen IL-6 0,741).

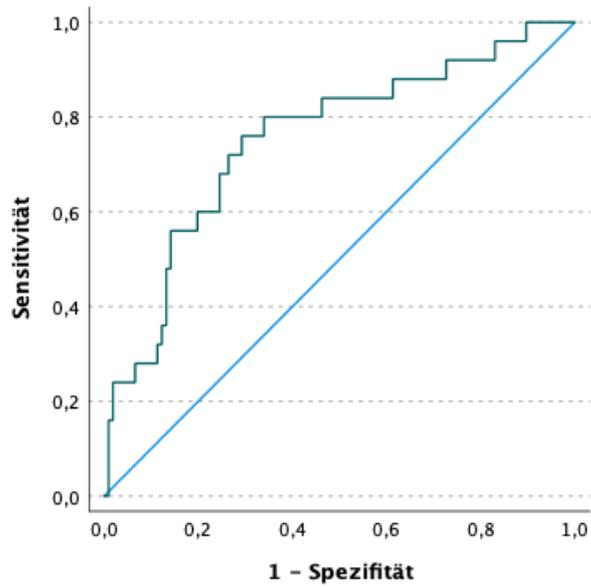
Bei den Intensivpatienten erreichte das initiale IL-6 bzgl. Intubation im Verlauf gerade eine akzeptable AUROC, welche allerdings knapp ein ausreichendes Signifikanzniveau verfehlte (15 Intubationen, AUROC 0,710, Signifikanz 0,055) und lag erstaunlicherweise besser als die AUROC des maximal erreichten IL-6 in dieser Gruppe (15 Intubationen, AUROC 0,633, Signifikanz 0,222). Im T-Test wurde für beide Parameter jegliche Signifikanz deutlich verfehlt (Signifikanzniveau 0,162 und 0,845).

### **D-Dimere initial und maximal bzgl. Intubation bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber, allen COVID-19-Patienten und intensivstationären COVID-19-Patienten**

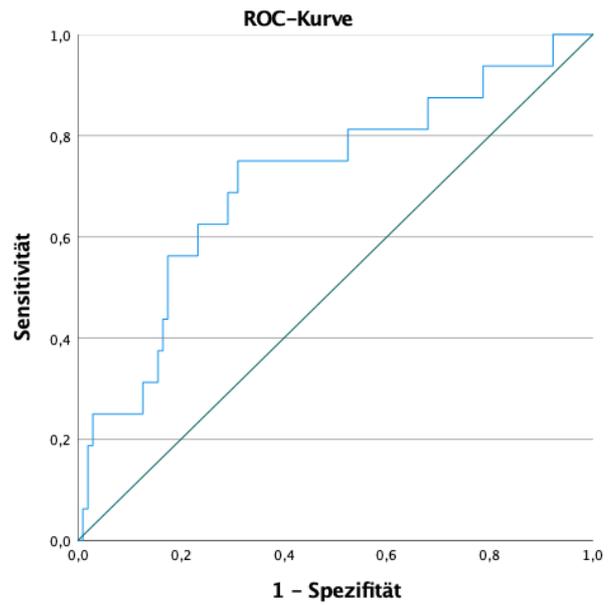
14/92 COVID-19-Patienten mit dokumentierten initialen D-Dimeren wurden im Verlauf intubationspflichtig. Die AUROC für die initialen D-Dimere hierfür lag bei 0,694 und noch nicht im akzeptablen Bereich, der Wert ist statistisch signifikant (Niveau 0,022). Auch im T-Test sind die Mittelwerte nicht signifikant different (4,24 g/ml vs. 1,86 g/ml, Signifikanzniveau 0,157). Betrachtet man jedoch die maximal erreichten D-Dimere (16 Intubationen, 105 Patienten dokumentiert), erreicht die AUROC mit 0,841 und einer Signifikanz von  $< 0,001$  ein akzeptables Niveau, wobei sich ein Grenzwert mit einer Sensitivität von 69% und einer Spezifität von 85% bei 4,55 g/ml ergäbe. Für die maximal erreichten D-Dimere wird gleichsam der T-Test signifikant (Mittelwert 9,725 g/ml, Standardabweichung 9,15 vs. 2,998 g/ml, Standardabweichung 5,30, Signifikanzniveau 0,011).

In der Gruppe der symptomatischen Patienten (Dyspnoe, Fieber oder Husten) war der prognostische Wert der initialen D-Dimere besser (8 Intubationen AUROC 0,781, Signifikanz 0,011, 95%-KI 0,606 - 0,956, Grenzwert 2,25 g/ml, Sensitivität 63%, Spezifität 86%), der T-Test verfehlt jedoch ein signifikantes Niveau (6,16 g/ml vs. 1,71 g/ml, Signifikanzniveau 0,124). Die maximalen D-Dimere erreichten einen guten prädiktiven Wert (10 Intubationen/74 Patienten, AUROC 0,837, Signifikanz 0,001, 95%-KI 0,735 - 0,938, Grenzwert 5,05 g/ml, Sensitivität 60%, Spezifität 87%, Mittelwert 8,00 g/ml vs. 3,07 g/ml, Standardabweichung 6,56 vs. 5,77, Signifikanzniveau 0,016).

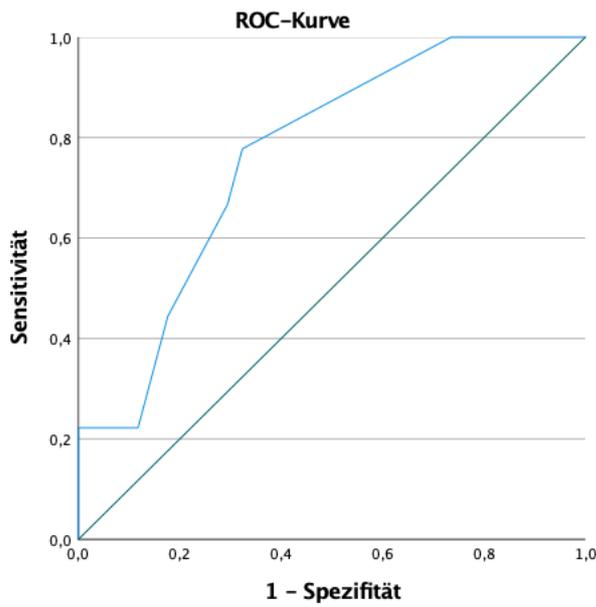
In der Gruppe der Intensivpatienten erreichten weder die initialen noch die maximal erreichten D-Dimere einen signifikanten statistischen Nutzen (AUROC 0,673, Signifikanz 0,163 und AUROC 0,705, Signifikanz 0,065), was im T-Test bestätigt wurde (Signifikanzniveau 0,268 und 0,445).



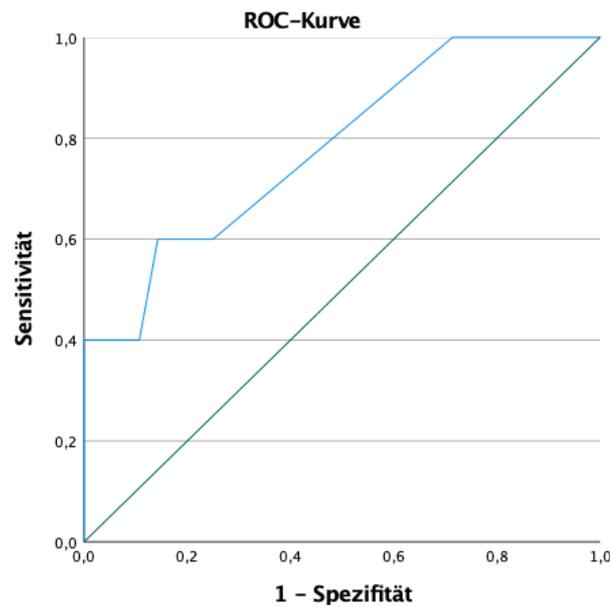
**ROC-Kurve Copeptin und Beatmung bei allen COVID-19-Patienten**



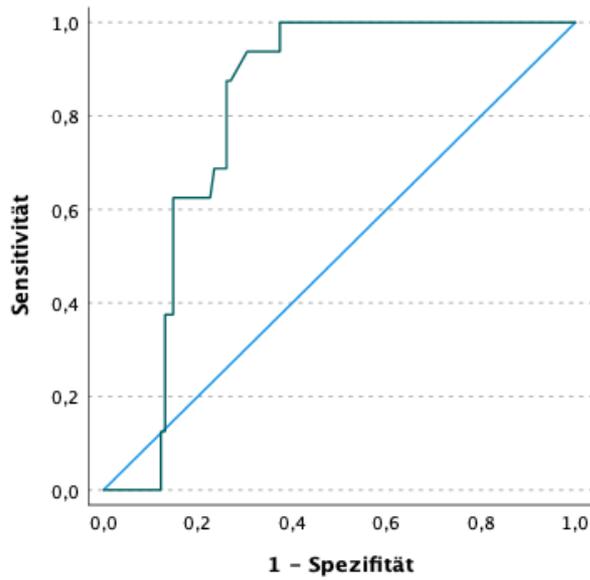
**ROC-Kurve Copeptin und Intubation bei stationären COVID-19-Patienten**



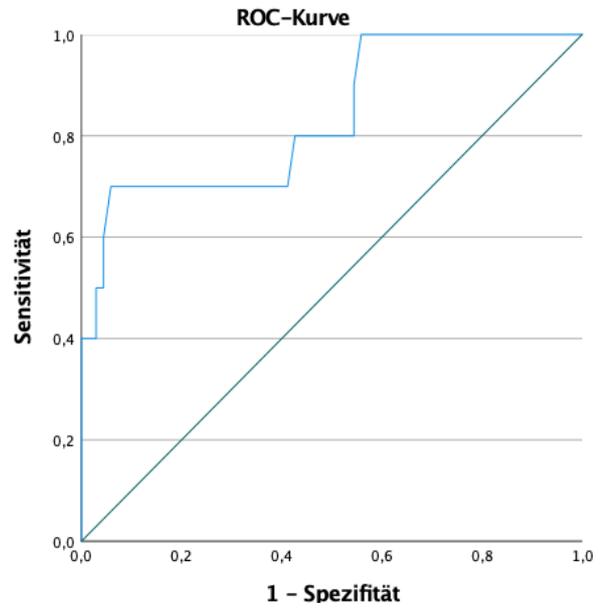
**ROC-Kurve O2-Gabe und Intubation bei COVID-19 mit Dyspnoe, Fieber oder Fiber/Husten**



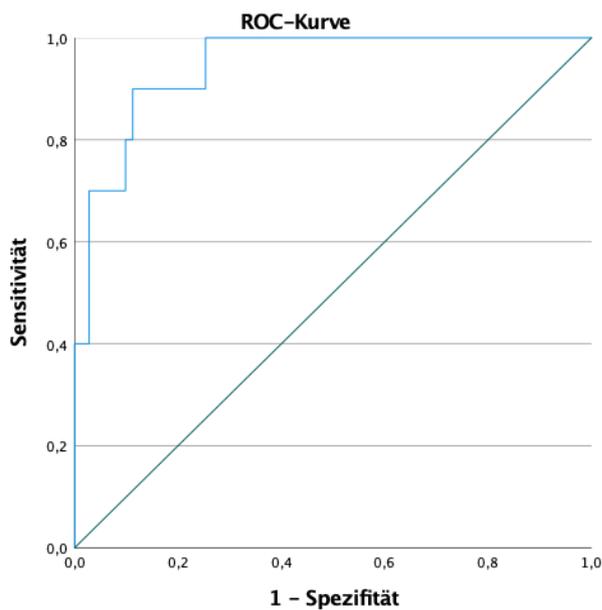
**ROC-Kurve O2-Gabe und Intubation bei COVID-19**



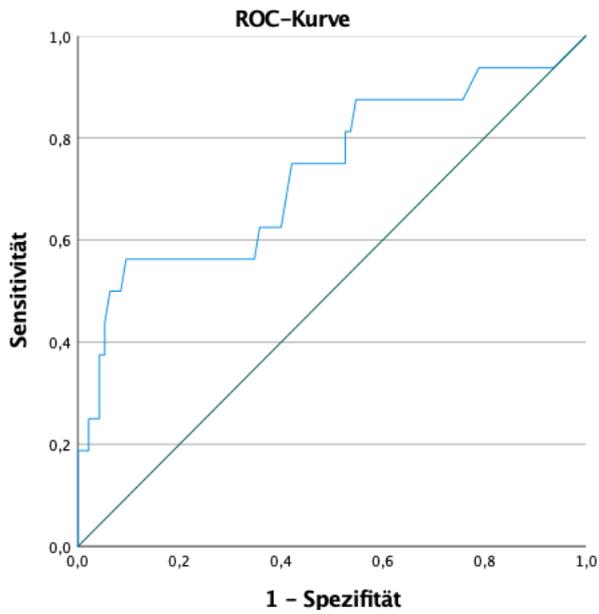
**ROC-Kurve CRP maximal und Beatmung bei allen COVID-19-Pateinten**



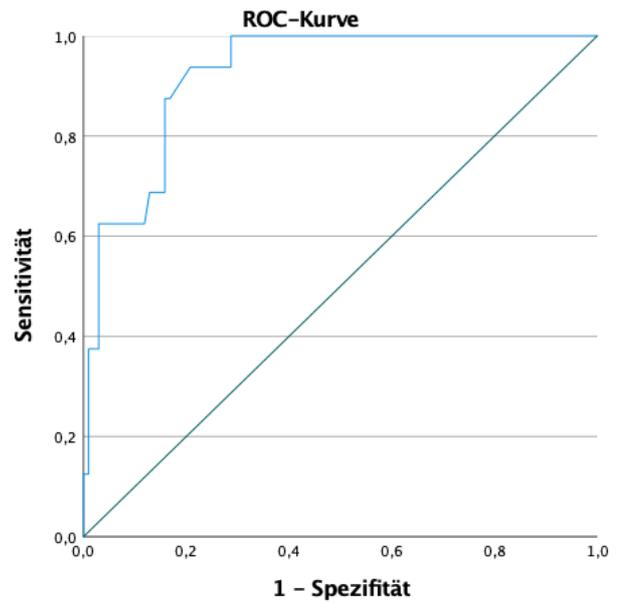
**ROC-Kurve CRP initial und Intubation bei COVID-19 mit Dyspnoe, Fieber oder Fiber/Husten**



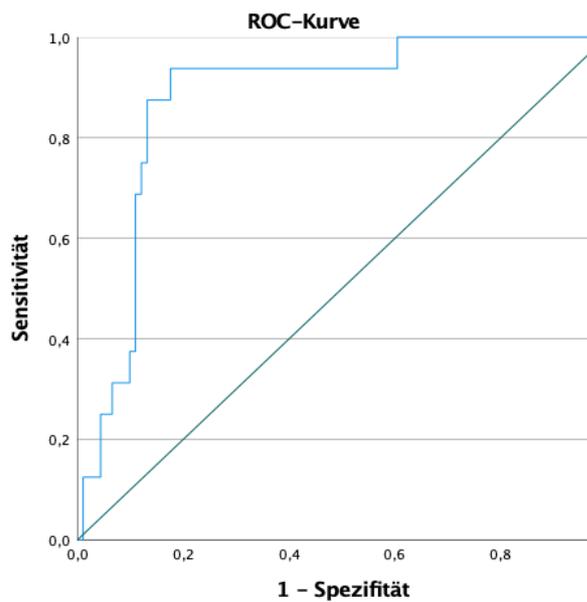
**ROC-Kurve CRP maximal und Intubation bei COVID-19 mit Dyspnoe, Fieber oder Fiber/Husten**



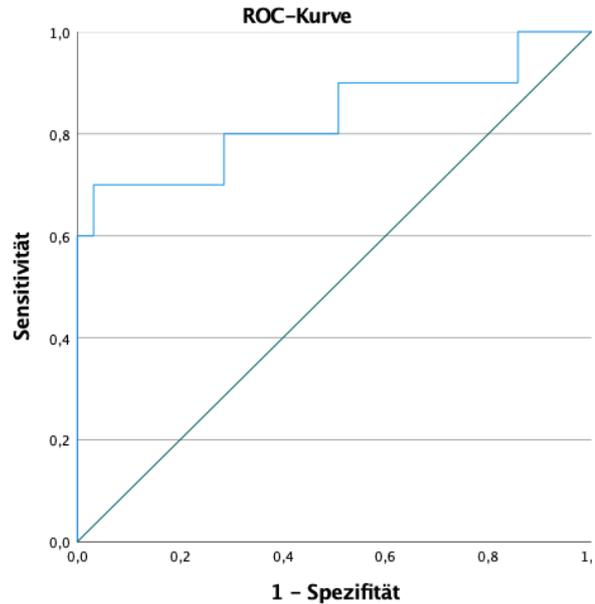
**ROC-Kurve CRP initial und Intubation bei intensivpflichtigen COVID-19-Patienten**



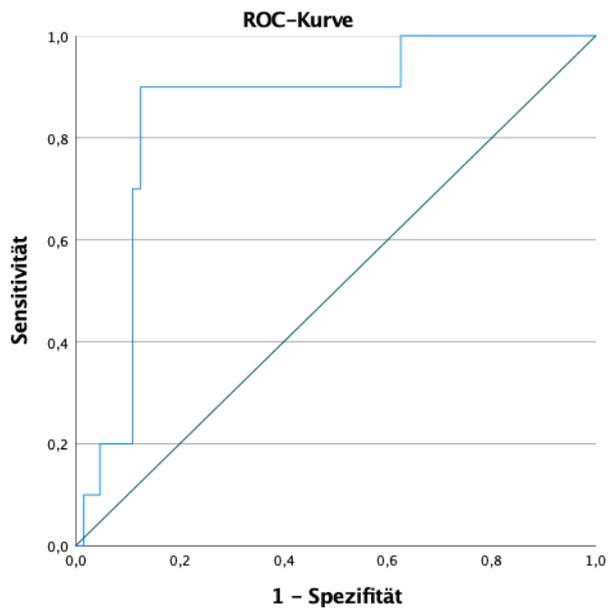
**ROC-Kurve CRP maximal und Intubation bei intensivpflichtigen COVID-19-Patienten**



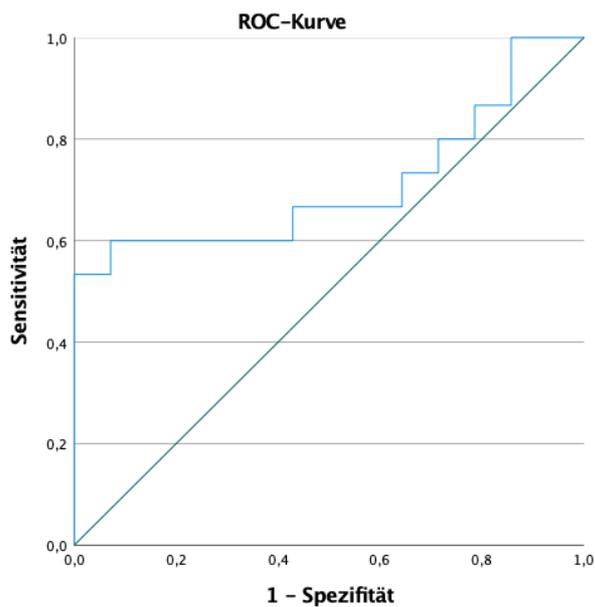
**ROC-Kurve IL-6 maximal und Intubation bei COVID-19 (Alle Patienten)**



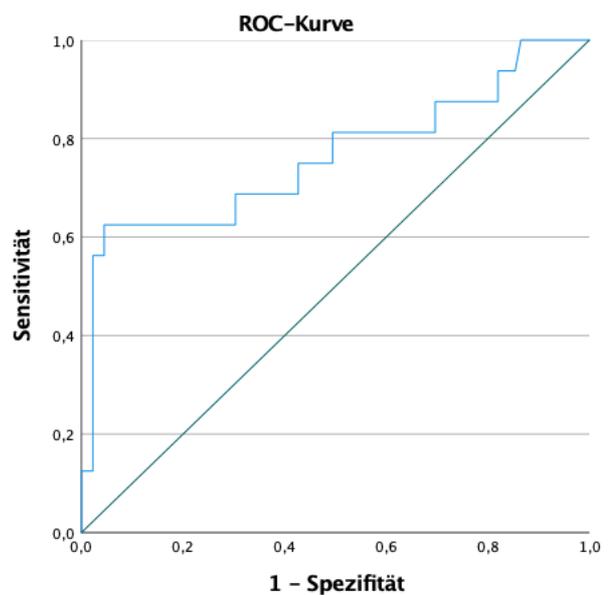
**ROC-Kurve IL-6 initial und Intubation bei COVID-19 mit Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten**



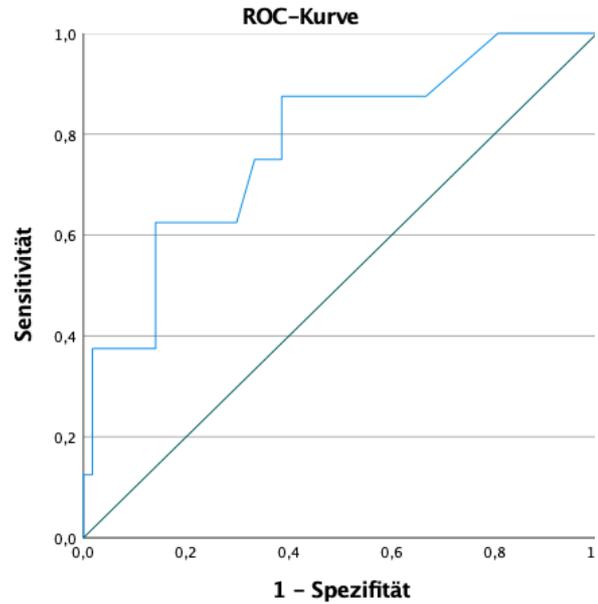
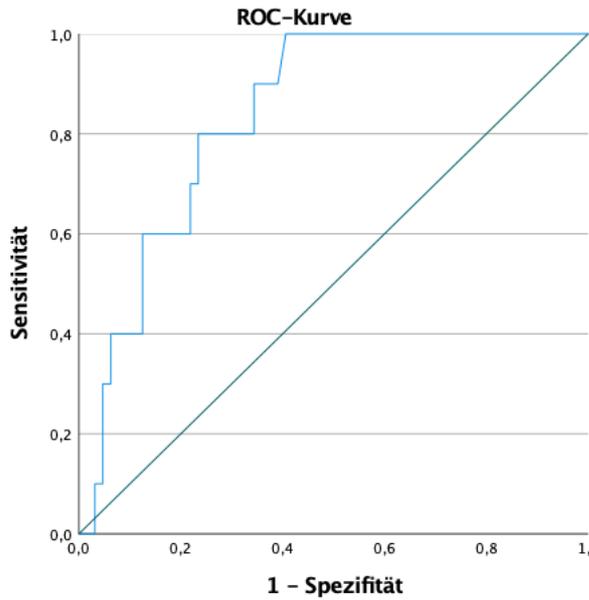
**ROC-Kurve IL-6 maximal und Intubation bei COVID-19 mit Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten**



**ROC-Kurve IL-6 maximal und Intubation bei intensivpflichtigen COVID-19-Patienten**

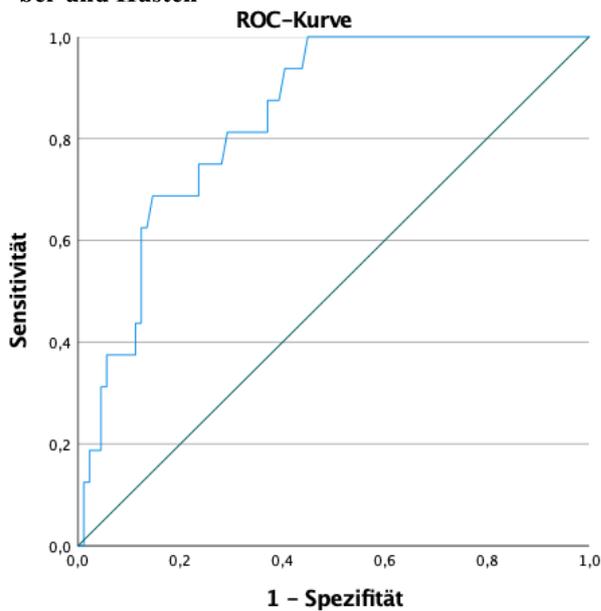


**ROC-Kurve IL-6 initial und Intubation bei intensivpflichtigen COVID-19-Patienten**



**ROC-Kurve D-Dimere maximal und Intubation bei COVID-19 mit Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten**

**ROC-Kurve D-Dimere initial und Intubation bei COVID-19 mit Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten**



**ROC-Kurve D-Dimere maximal und Intubation bei COVID-19**

	Anzahl der Patienten, n	Mittelwert, (Standardabweichung)	Levene-Test der Varianzgleichheit	Signifikanzniveau, 2-seitig	T-Wert	df
<b>Copeptin</b>						
Stationäre Patienten, Intubation	116/103	56,6/26,8 (61,8/45,2)	0,068	0,022	-2,330	117
Stationäre Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	10/80	55,6/25,8 (75,3/49,8)		0,097		
Stationäre Patienten mit Husten und Fieber oder Fieber	8/52	48,9/14,96 (80,8/16,4)		0,274		

<b>klinische Parameter</b>						
Initiale Körpertemperatur bei stationären Patienten		37,4/38,03		0,063		
Sauerstoffsättigung (SpO2) stationären Patienten		90,64/90,62		0,059		
Initiale Sauerstoffgabe stationären Patienten	9	6,1/2,8 (4,7/2,4)		0,073		
<b>klassische Laborparameter</b>						
CRP initial bei stationären Patienten	16/95	11,4/4,4 (10,1/4,1)	<0,001	0,014	-2,745	15,839
CRP initial bei stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	10/68	14,9/4,3 (10,9/3,7)	<0,001	0,014	-3,027	9,300
CRP maximal bei stationären Patienten	16/101	25,6/9,1 (8,4/7,6)	0,283	<0,001	-7,956	115
CRP maximal bei stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	10/71	26,6/8,6 (8,3/7,1)	0,429	<0,001	-7,306	79
CRP maximal bei intensivpflichtigen Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	15	24,8/15,8 (8,1/9,5)		0,009		
IL-6 initial bei stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber		351,9/45,4 (6,3/645,6)		0,168		
IL-6 initial bei stationären Patienten	16	259,1/46,3 (517,7/42,5)		0,121		
IL-6 maximal bei stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	10			0,741		
IL-6 maximal bei stationären Patienten	16/91	1157,1/319,7 (2366,9/1541,7)	0,073	0,070	-1,834	105
D-Dimere initial bei stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	10	6,2/1,7		0,124		
D-Dimere initial bei stationären Patienten	14/78	4,2/1,9		0,157		
D-Dimere maximal bei stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	10/64	8,0/3,1 (6,6/5,8)	0,146	0,016	-2,471	72
D-Dimere maximal bei stationären Patienten	16/89	9,7/2,99 (9,2/5,3)	0,001	0,011	-2,856	16,850

#### T-Test Intubation

#### 4.4.8. ECMO

##### a) prognostischer Nutzen von Copeptin

###### **Copeptin bzgl. ECMO bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber und allen COVID-19-Patienten**

4/119 stationären COVID-19-Patienten mußten mittels ECMO behandelt werden. Die im folgenden Abschnitt dargestellten prognostischen Flächenwerte sind somit wegen der geringen Fallzahl allesamt nicht valide, stellen aber Orientierungspunkte dar. Auch T-Tests wären hier nicht valide.

Für Copeptin erreicht die AUROC akzeptable, fast gute 0,796 (alle stationären Patienten, Signifikanzniveau 0,045, 95%-KI 0,617 - 0,974, Grenzwert bei 23,8 pmol/L, Sensitivität 75%, Spezifität 68%). Der T-Test in dieser Gruppe zeigt eine signifikante Mittelwertdifferenz (74,65 vs. 42,21 pmol/L,  $p = 0,022$ )

Bei den 85 stat. aufgenommenen, initial symptomatischen Patienten (Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten), lag die AUROC bzgl. ECMO (4 Patienten) mit 0,843 sogar im guten Testbereich und war mit einem Niveau von 0,021 signifikant, ein Grenzwert diesbezüglich ergäbe sich bspw. bei 23 pmol/L (Sensitivität 75%, Spezifität 76%), das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen 0,706 und 0,979.

Betrachtet man die AUROC von Copeptin bei den Patienten mit Infektsymptomatik, aber ohne Dyspnoe (2/60 ECMO-Anlagen), so liegt der Wert etwa wie in der Gruppe aller COVID-19-Patienten bei 0,793, erreicht jedoch keine genügende Signifikanz mit einem Niveau von 0,161.

##### b) prognostischer Nutzen klinischer Parameter

###### **Initiale Körpertemperatur/SpO<sub>2</sub> bzgl. ECMO bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber, allen COVID-19-Patienten und intensivstationären COVID-19-Patienten**

Die initiale Körpertemperatur zeigte bzgl. ECMO-Anlage im Verlauf keinerlei prognostischen Nutzen für alle untersuchten Gruppen (AUROC 0,692 - 0,851, Signifikanz 0,077 - 0,396).

Ebensowenig ist hier die initiale SpO<sub>2</sub> von Nutzen (AUROC von 0,260 - 0,444, Signifikanz 0,162 - 0,763).

###### **Initiale Sauerstoffgabe bzgl. ECMO bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber, allen COVID-19-Patienten und intensivstationären COVID-19-Patienten**

Bzgl. ECMO liegt die AUROC der initialen Sauerstoffgabe aller COVID-19-Patienten, soweit dokumentiert, bei 0,902 und erreicht gerade eben keine statistisch ausreichende Signifikanz ( $p = 0,057$ ), zudem erscheint die Fallzahl von 2 zu gering. Ein Trend könnte allerdings vermutet werden. Für die Untergruppe der sich initial mit Infektsymptomatik vorstellenden Patienten werden vergleichbare Werte erzielt (AUROC 0,903, Signifikanz 0,059), die Untergruppe der Intensivpatienten erreicht mit einer AUROC von 0,667, Signifikanz 0,465, keine akzeptablen Werte.

### **c) prognostischer Nutzen von klassischen Laborparametern**

#### **CRP initial und maximal bzgl. ECMO bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber, allen COVID-19-Patienten und intensivstationären COVID-19-Patienten**

Bzgl. Notwendigkeit einer ECMO (4 Patienten) lag die AUROC des initialen CRP bei allen COVID-19-Patienten bei 0,727, war jedoch nicht signifikant (Niveau 0,125). Bei diesen 4 Patienten lag die AUROC für das maximal erreichte CRP bei 0,814 (Signifikanz 0,033, 95%-KI 0,729 - 0,900, Grenzwert 18,55 mg/dl, Sensitivität 75%, Spezifität 80%), wobei auch hier nicht unterschieden wird, ob das maximale CRP bereits vor Anlage der ECMO oder erst danach erreicht wurde.

In der Untergruppe der initial symptomatischen Patienten (Infektsymptomatik oder Dyspnoe, jeweils 4 Patienten mit ECMO-Anlage) erreichte die AUROC des initialen CRP mit 0,716 keine ausreichende Signifikanz (Niveau 0,147), das maximal erreichte CRP zeigte jedoch einen guten prognostischen Nutzen, welcher signifikant war (AUROC 0,836, Signifikanz 0,024, 95%-KI 0,751 - 0,921, Grenzwert 18,05 mg/dl, Sensitivität 75%, Spezifität 83%).

Bei den Intensivpatienten zeigten weder das initiale noch das maximale CRP einen prognostischen Nutzen bzgl. ECMO-Anlage (4 Patienten AUROC 0,625 und 0,476, Signifikanz 0,428 und 0,879).

#### **IL-6 initial und maximal bzgl. ECMO bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber, allen COVID-19-Patienten und intensivstationären COVID-19-Patienten**

Bzgl. Notwendigkeit einer ECMO (4 Patienten) lag die AUROC des initialen IL-6 in der Gruppe aller COVID-19-Patienten bei guten 0,822 und war signifikant (0,030, 95%-KI 0,737 - 0,907). Ein Grenzwert ergäbe sich bei einer Sensitivität von 75% und einer Spezifität von 82% bei 94,0 pg/ml, obzwar die Fallzahl gering erscheint. Die AUROC des maximal erreichten IL-6 lag hier nur gering besser bei 0,874, Signifikanz 0,011, 95%-KI 0,726 - 1,000, Sensitivität von 75% und Spezifität von 90% bei 634 pg/ml).

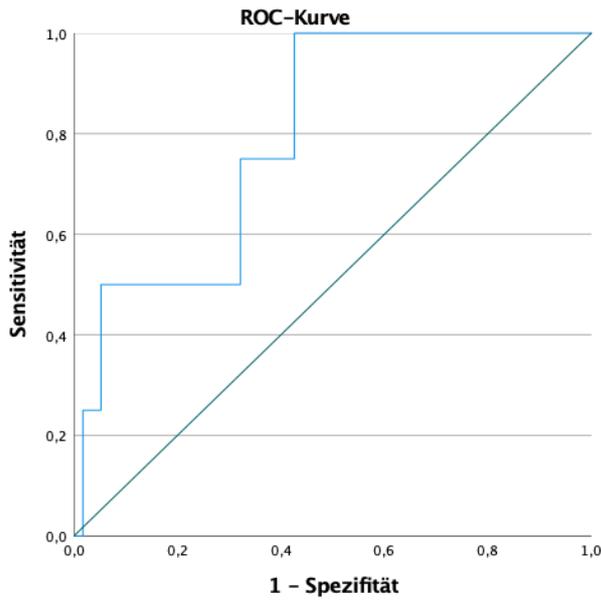
In der Untergruppe der symptomatischen Patienten (Dyspnoe, Fieber oder Husten) zeigte das initiale IL-6 ebenfalls eine gute prognostische Aussagekraft (AUROC 0,826, Signifikanz 0,029, 95%-KI 0,729 - 0,923, Grenzwert 92,2 pg/ml, Sensitivität 75%, Spezifität 81%). Das maximale IL-6 lag noch etwas besser (AUROC 0,893, Signifikanz 0,009, 95%-KI 0,756 - 1,00, Grenzwert 634 pg/ml, Sensitivität 75%, Spezifität 93%).

Lediglich bei den Intensivpatienten erreichte IL-6 initial und maximal keine signifikante hinreichende prognostische Wertigkeit (4 AUROC 0,630 und 0,700, Signifikanz 0,206 und 0,411).

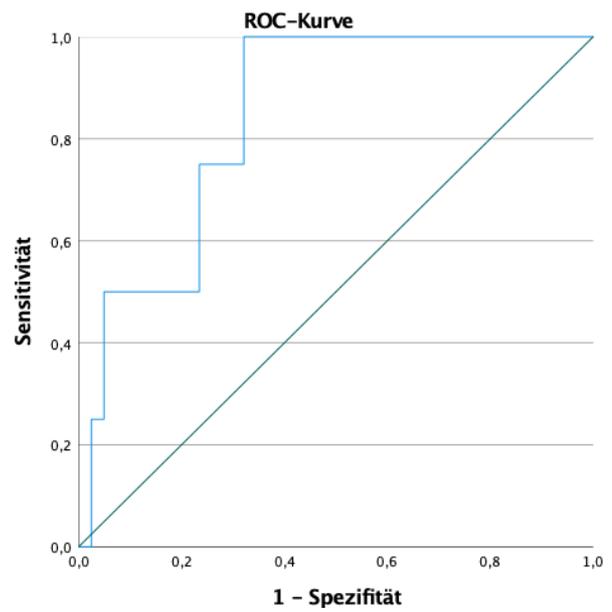
### **D-Dimere initial und maximal bzgl. ECMO bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber, allen COVID-19-Patienten und intensivstationären COVID-19-Patienten**

4/131 Patienten wurden in dieser Gruppe mittels ECMO behandelt, die initialen D-Dimere waren hierfür kein guter prognostischer Parameter (alle COVID-19-Patienten, n=4 AUROC 0,674, p = 0,307; symptomatische Patienten, n=3 AUROC 0,683, p = 0,288; Intensivpatienten n=3, AUROC 0,575, p = 0,681).

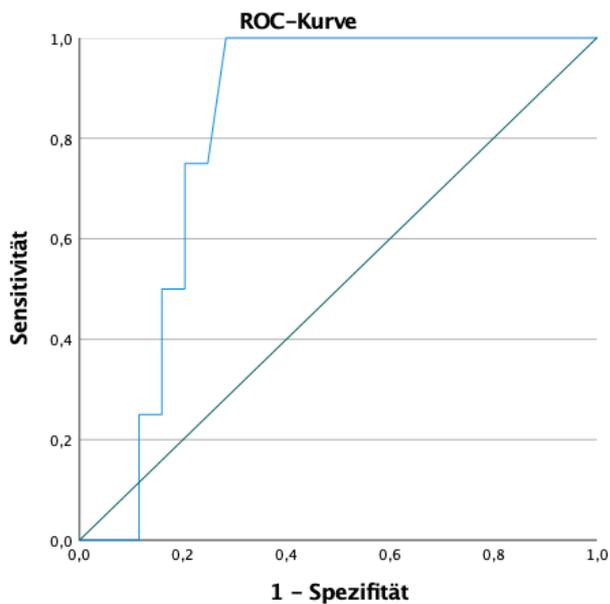
Die maximal erreichten D-Dimere während des Aufenthaltes lagen deutlich besser mit einer guten AUROC von 0,828 bei allen Patienten, welche mit einem Niveau von 0,027 signifikant war (95%-Konfidenzintervall 0,597 - 1,00, Sensitivität 75%, Spezifität 90% bei einem Grenzwert von 7,6 g/ml). Bei den symptomatischen Patienten wurde ebenfalls ein guter Wert erreicht (AUROC 0,846, Signifikanz 0,020, 95%-KI 0,633 - 1,00, Grenzwert 7,6 g/ml, Sensitivität 75%, Spezifität 90%), nur in der Gruppe der Intensivpatienten zeigten auch die maximal erreichten D-Dimere keinen relevanten prognostischen Nutzen (AUROC 0,698, Signifikanz 0,212).



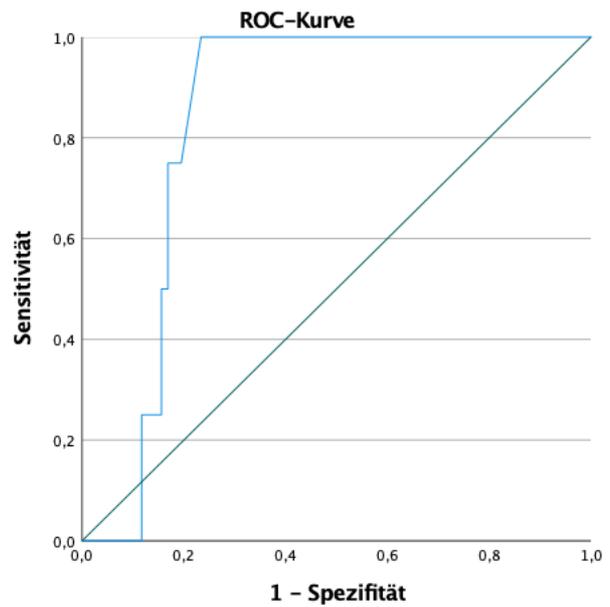
**ROC-Kurve Copeptin und ECMO bei stationären COVID-19-Patienten**



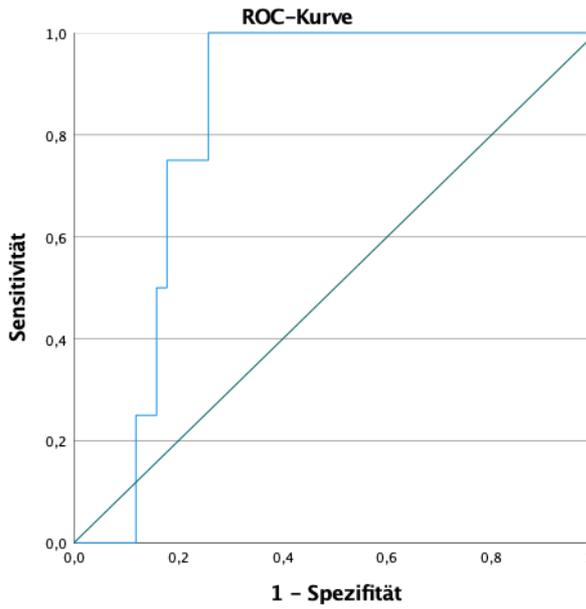
**ROC-Kurve Copeptin und ECMO, aufgenommene symptomatische (Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten) Patienten**



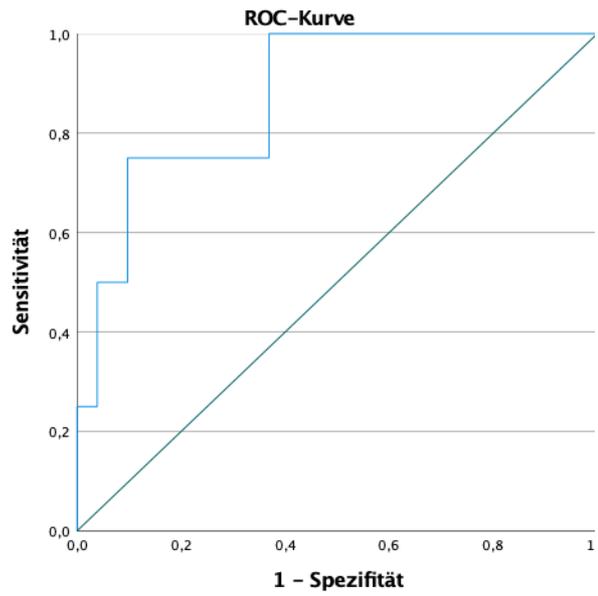
**ROC-Kurve CRP maximal und ECMO bei stationären COVID-19-Patienten**



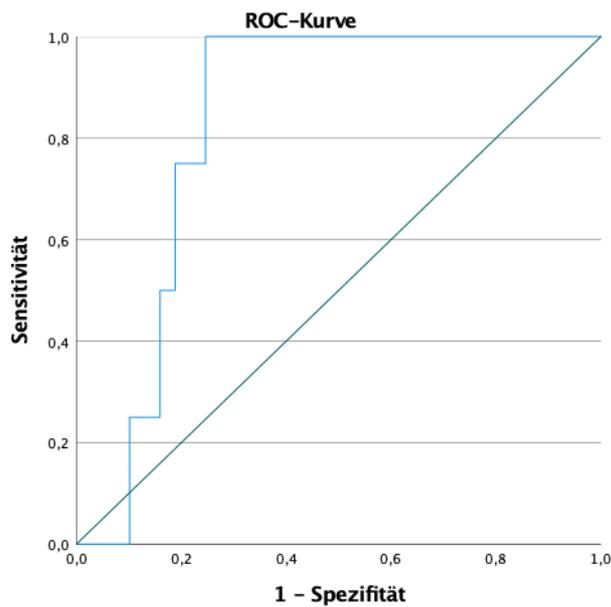
**ROC-Kurve CRP maximal und ECMO, symptomatische (Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten) Patienten**



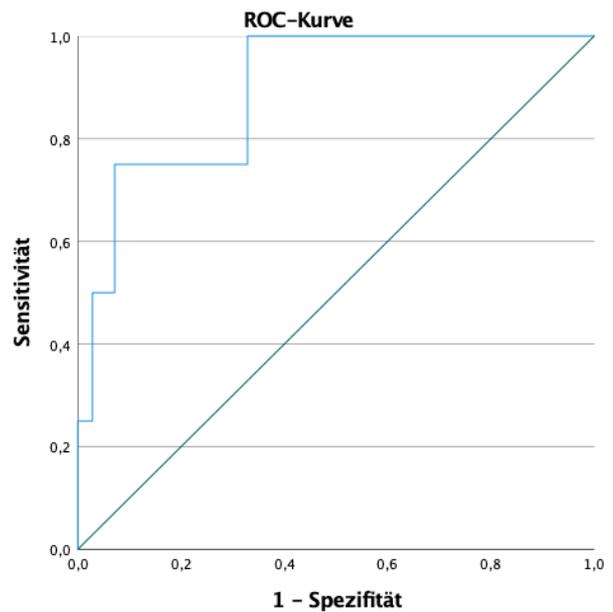
**ROC-Kurve IL-6 initial und ECMO bei stationären COVID-19-Patienten**



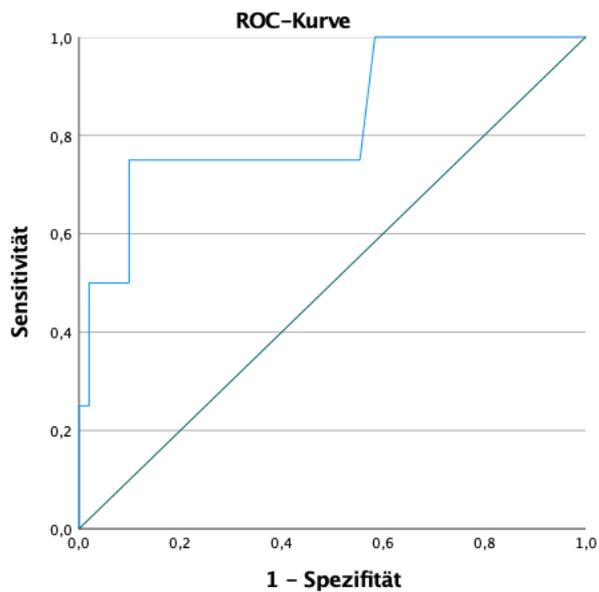
**ROC-Kurve IL-6 maximal und ECMO bei stationären COVID-19-Patienten**



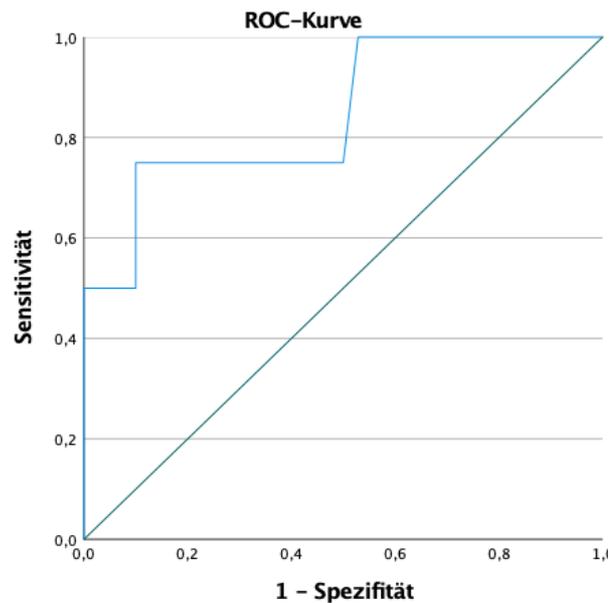
**ROC-Kurve IL-6 initial und ECMO, symptomatische (Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten) Patienten**



**ROC-Kurve IL-6 maximal und ECMO, symptomatische (Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten) Patienten**



**ROC-Kurve D-Dimere maximal und ECMO bei stationären COVID-19-Patienten**



**ROC-Kurve D-Dimere maximal und ECMO, symptomatische (Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten) Patienten**

#### 4.4.9. Beatmung

##### a) prognostischer Nutzen von Copeptin

Betrachtet man jegliche Form von Beatmung (NIV, Intubation und ECMO), so erlaubt die Fallzahl eine validere Auswertung.

Von den 131 SARS-CoV-2-positiven Patienten wurden insgesamt 25 beatmet, T-Test und ROC-Analyse zeigen hier signifikante Werte (Mittelwert 56,13 vs. 23,30 pmol/L,  $p = 0,011$ , AUROC 0,753, 95%-KI 0,643 – 0,863,  $p < 0,001$ , Grenzwert 21,62 pmol/L, Sensitivität 72%, Spezifität 74%).

Die Testwerte für die Subkohorten werden aus Gründen der Übersichtlichkeit tabellarisch zusammengefaßt (siehe unten).

Auch in der Subkohorte der stationären COVID-19-Patienten zeigen T-Test und ROC-Analyse gute Werte. Die Kohorte der Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber, zeigt nur einen Trend zu höheren Copeptinwerten bei Intubation, die Kohorte der Intensivpatienten verfehlt ausreichende Signifikanz, wobei in beiden Kohorten die Fallzahl für eine valide Auswertung zu gering ist.

## b) prognostischer Nutzen klinischer Parameter

Eine initiale Körpertemperatur liegt leider nur für 13 später beatmete Patienten vor. Der T-Test zeigt einen signifikanten Mittelwertunterschied ( $p = 0,003$ ), allerdings ist dies anhand der Fallzahl nicht ausreichend valide, gibt jedoch Hinweise.

Die initiale SpO<sub>2</sub> erreicht im T-Test eine signifikante Mittelwertdifferenz (88,33% vs. 95,33%,  $p < 0,038$ , die Fallzahl (18 beatmete Patienten) zeigt ein beinahe valides Ergebnis auf, die ROC-Analyse zeigt jedoch einen ungenügenden Wert (AUROC 0,211,  $p < 0,001$ ).

Die initiale Sauerstoffgabe zeigt ebenfalls einen signifikanten Mittelwertunterschied, bei  $n = 13$  ist der Test jedoch nur teilweise valide. Im Gegensatz zur initialen Körpertemperatur war hier die AUROC ebenfalls im guten Bereich (Mittelwert 6,38 L vs. 2,31 L,  $p = 0,004$ ; AUROC = 0,857,  $p < 0,001$ ).

## c) prognostischer Nutzen von klassischen Laborparametern

Bei den Laborparametern zeigen das initiale und maximale CRP keinerlei ansatzweisen prognostischen Nutzen bzgl. Beatmung (25 beatmete Patienten,  $p = 0,295 - 0,929$ ), ebenso wenig IL-6 ( $n=23$ ,  $p = 0,100 - 0,402$ ) mit Ausnahme des maximal erreichten IL-6 in der Kohorte Alle Patienten (1786,33 vs. 126,45 pg/ml,  $p = 0,046$ , AUROC 0,935,  $p < 0,001$ ,  $n = 21$ ). Die D-Dimere zeigen als initialer oder maximaler Wert in keiner Kohorte einen prognostischen Nutzen mit Ausnahme der maximal erreichten D-Dimere bei den Intensivpatienten (9,62 vs. 1,96 g/ml,  $p = 0,002$ , AUROC 0,813,  $p < 0,001$ ), allerdings ist der Test bei  $n = 5$  für die Kontrollgruppe (Fallgruppe  $n = 23$ ) nicht valide, gibt aber Hinweise auf einen möglichen prognostischen Nutzen, welcher bei größerer Fallzahl untersucht werden sollte.

Beatmung	stationäre Patienten	initial symptomatische Patienten	intensivpflichtige Patienten
<b>Copeptin</b>			
AUROC	0,743		
Signifikanz	<0,001		
95%-KI	0,628-0,858		
Grenzwert	21,62 pmol/L		
Sensitivität	72%		
Spezifität	72%		
klinische Parameter			

<b>Initiale Sauerstoffgabe</b>			
AUROC	0,857	0,888	
Signifikanz	<0,001	<0,001	
95%-KI	0,738-0,976	0,738-1,038	
Grenzwert	3,5 L	5 L	
Sensitivität	77%	75%	
Spezifität	79%	96%	
<b>klassische Laborparameter</b>			
IL-6 maximal			
AUROC	0,935		
Signifikanz	<0,001		
95%-KI	0,882-0,989		
Grenzwert	284,5 pg/ml		
Sensitivität	76%		
Spezifität	93%		
<b>D-Dimere maximal</b>			
AUROC			0,813
Signifikanz			<0,001
95%-KI			0,638-0,988
Grenzwert			4,05 g/ml
Sensitivität			61%
Spezifität			100%

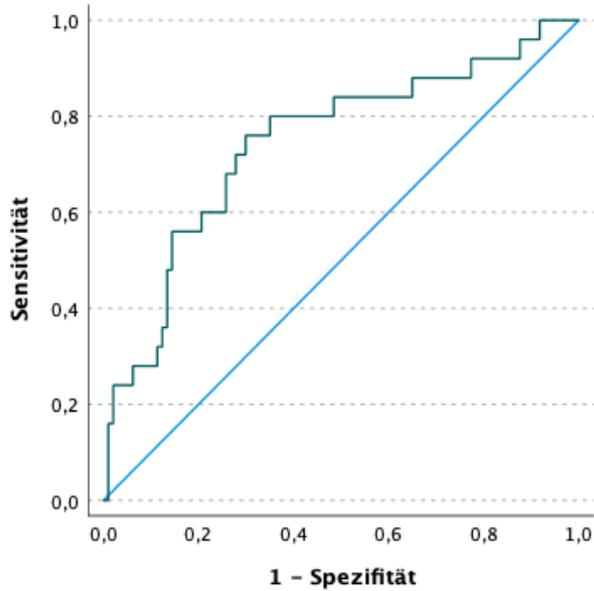
#### ROC-Analyse Beatmung

	Anzahl der Patienten, n	Mittelwert, (Standardabweichung)	Levene-Test der Varianzgleichheit	Signifikanzniveau, 2-seitig	T-Wert	df
<b>Copeptin</b>						
Alle Patienten	25/106	56,1/23,3 (57,4/42,2)	0,017	0,011	2,692	30,390
Stationäre Patienten	25/97	56,1/24,2 (57,4/43,5)	0,024	0,014	2,594	31,440
Stationäre Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	16/69	56,6/23,3 (68,8/49,3)	0,027	0,083	1,833	18,717
Intensivpflichtige Patienten	23/8	56,9/36,3 (59,9/26,2)	0,111	0,357	0,935	29
<b>klinische Parameter</b>						
Initiale Körpertemperatur bei stationären Patienten	13/65	38,3/37,4 (10/0,9)	0,636	0,003	3,079	76
Initiale Körpertemperatur bei intensivpflichtigen Patienten	13/2	38,3/36,1 (1,0/1,1)	0,826	0,012	2,897	13
Initiale Körpertemperatur bei Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	8/52	38,6/37,5 (0,97/0,9)	0,927	0,004	2,989	58

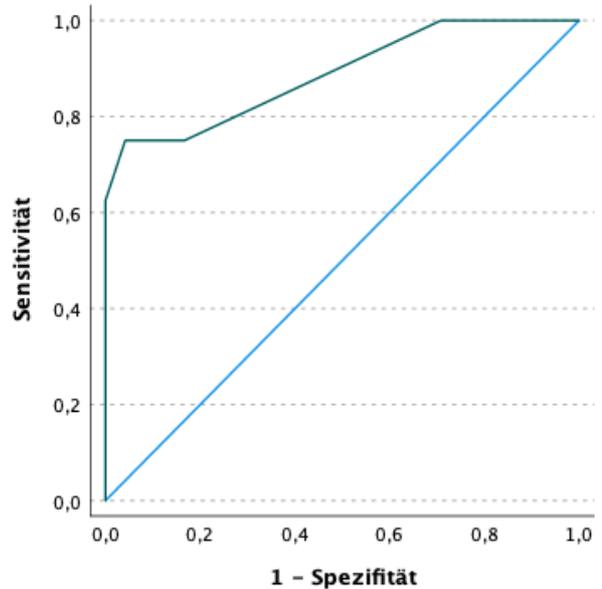
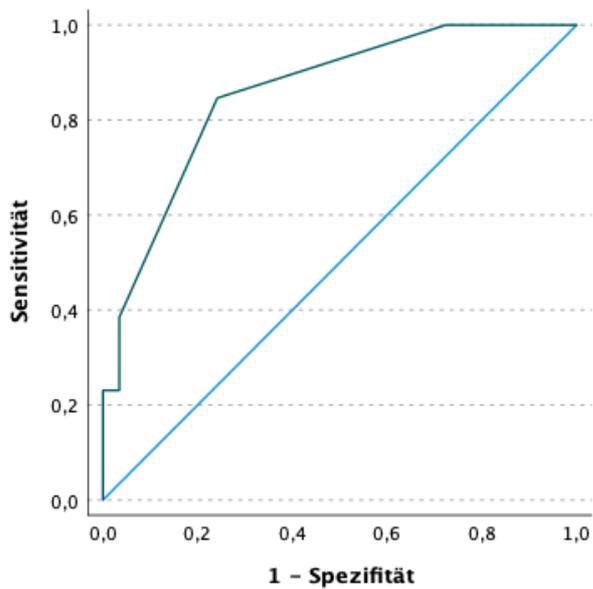
Sauerstoffsättigung (SpO2) stationären Patienten	18/70	88,3/95,3 (13,1/3,8)	<0,001	0,038	-2,248	17,742
Sauerstoffsättigung (SpO2) intensivpflichtige Patienten	17/4	88,2/93,5 (13,5/3,1)	0,304	0,455	-0,763	19
Sauerstoffsättigung (SpO2) bei Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	11/54	86,0/95,9 (15,9/3,4)	<0,001	0,067	-2,048	10,186
Initiale Sauerstoffgabe stationären Patienten	13/29	6,4/2,3 (4,1/1,9)	0,004	0,004	3,463	14,351
Initiale Sauerstoffgabe intensivpflichtige Patienten	12/2	6,6/7,0 (4,2/1,4)	0,259	0,894	-0,136	12
Initiale Sauerstoffgabe bei Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	8/24	7,8/1,9 (4,7/1,4)	<0,001	0,009	3,473	7,410
<b>klassische Laborparameter</b>						
CRP initial bei stationären Patienten	25/97	13,2/18,1 (19,9/33,6)	0,018	0,361	-0,921	63,609
CRP initial bei stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	16/69	11,9/16,6 (9,8/32,3)	0,025	0,316	-1,009	77,280
CRP initial bei intensivpflichtigen Patienten	23/8	8,5/16,0 (7,0/33,6)	0,008	0,547	-0,632	7,213
CRP maximal bei stationären Patienten	23/8	23,1/22,1 (7,98/32,5)	0,006	0,929	0,092	7,296
CRP maximal bei stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	16/69	23,1/15,99 (8,4/26,6)	0,108	0,295	1,054	83
CRP maximal bei intensivpflichtigen Patienten	23/8	23,1/22,1 (7,98/32,5)	0,006	0,929	0,092	7,296
IL-6 initial bei stationären Patienten	24/83	195,7/45,4 (428,7/42,5)	<0,001	0,100	1,715	23,131
IL-6 initial bei stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	16/58	250,7/42,5 (518,5/34,6)	<0,001	0,129	1,605	15,037
IL-6 initial bei intensivpflichtigen Patienten	23/6	195,95/41,3 (438,3/35,4)	0,327	0,402	0,852	27
IL-6 maximal bei stationären Patienten	21/73	17786,3/126,4 (3569,0/277,7)	<0,001	0,046	2,129	20,070
IL-6 maximal bei stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	13/54	1720,2/135,4 (3889,2/314,7)	<0,001	0,168	1,468	12,038
IL-6 maximal bei intensivpflichtigen Patienten	20/6	1859,7/122,5 (3645,5/96,5)	0,113	0,261	1,151	24
D-Dimere initial bei stationären Patienten	19/71	3,6/1,9 (5,2/3,2)	0,011	0,178	1,393	21,770
D-Dimere initial bei stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	12/52	4,9/1,7 (6,2/2,7)	<0,001	0,107	1,741	11,987
D-Dimere initial bei intensivpflichtigen Patienten	18/5	3,2/1,1 (5,0/0,5)	0,126	0,102	1,721	18,137
D-Dimere maximal bei stationären Patienten	24/81	13,3/8,4 (20,9/23,6)	0,772	0,360	0,919	103

D-Dimere maximal bei stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	16/58	14,9/8,9 (24,5/24,9)	0,728	0,397	0,852	72
D-Dimere maximal bei intensivpflichtigen Patienten	23/5	9,6/1,96 (10,5/1,3)	0,011	0,002	3,389	24,603

**T-Test Beatmung**

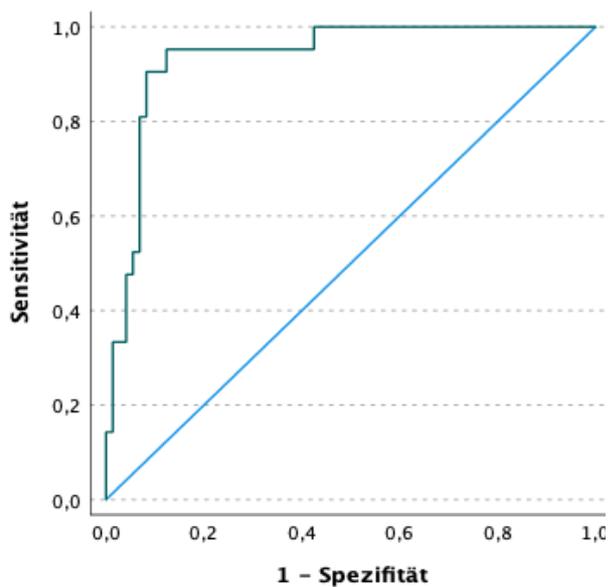


**ROC-Kurve Copeptin und Beatmung bei stationären COVID-19-Patienten**

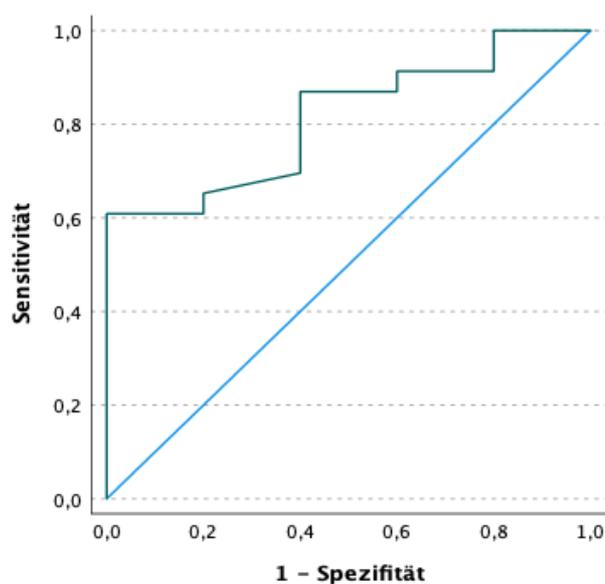


**ROC-Kurve Initiale Sauerstoffgabe und Beatmung bei stationären COVID-19-Patienten**

**ROC-Kurve Initiale Sauerstoffgabe und Beatmung, symptomatische (Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten) Patienten Patienten**



**ROC-Kurve IL-6 maximal und Beatmung bei stationären COVID-19-Patienten**



**ROC-Kurve D-Dimere max und Beatmung, bei intensivpflichtigen COVID-19-Patienten**

## 4.10. Tod

### a) prognostischer Nutzen von Copeptin

#### **Copeptin bzgl. Tod bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber, allen COVID-19-Patienten und intensivstationären COVID-19-Patienten**

Der Copeptinmittelwert der 15 Patienten, welche im Verlauf verstarben, lag bei 61,08 pmol/L mit Standardabweichung 42,27 und war mit einem T-Wert von -2,829 und einem Niveau von 0,005 signifikant höher als der Mittelwert der 116 Patienten, welche überlebten (25,49 pmol/L, Standardabweichung 46,27).

Betrachtet man nur die anamnestisch symptomatischen (Dyspnoe, Husten und Fieber oder Fieber) COVID-19-Patienten, lag der Copeptinmittelwert der 11 Patienten, welche im Verlauf verstarben, bei 60,66 pmol/L mit Standardabweichung 47,11 und war mit einem T-Wert von -2,130 und einem Niveau von 0,036 weiterhin signifikant höher als der Mittelwert der 79 initial symptomatischen Patienten, welche überlebten (24,68 pmol/L, Standardabweichung 53,12).

Im Gegensatz hierzu lag der Copeptinmittelwert der 6 Patienten, welche verstarben, in der Gruppe der Patienten mit reinen Infektzeichen ohne Dyspnoe (Husten und Fieber oder Fieber) bei 35,91 pmol/L mit Standardabweichung 27,96 und war nicht statistisch signifikant unterschiedlich von dem Mittelwert der 58 überlebenden Patienten. Analog zeigte sich nur eine akzeptable AUROC von 0,719, welche nicht signifikant war ( $p = 0,080$ ).

Bei 15/119 stationär aufgenommenen Patienten, welche im Verlauf verstarben, lag die AUROC für Copeptin und Exitus letalis bei guten 0,803 (Signifikanzniveau  $< 0,001$ , 95%-KI 0,670 - 0,936), ein Grenzwert ergäbe sich bei 36,3 pmol/L mit einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 82%.

Bei den 85 stat. aufgenommenen symptomatischen Patienten (Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten) lag die AUROC bzgl. Tod (11 Patienten) mit 0,797 im akzeptablen, beinahe guten Bereich (95%-Konfidenzintervall 0,628 - 0,967) und war signifikant (Niveau 0,002). Ein Grenzwert ergäbe sich hierfür bei 23,12 pmol/L (Sensitivität 82%, Spezifität ebenfalls 82%).

## **b) prognostischer Nutzen klinischer Parameter**

### **Initiale Körpertemperatur bzgl. Tod bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber, allen COVID-19-Patienten und intensivstationären COVID-19-Patienten**

Copeptin war somit der initialen Körpertemperatur deutlich überlegen, welche bei allen COVID-19-Patienten (AUROC 0,517,  $p = 0,888$ ), den symptomatischen Patienten (AUROC 0,546,  $p = 0,760$ ) und in der Gruppe der intensivpflichtigen Patienten (AUROC 0,361,  $p = 0,470$ ) weder gute noch signifikante Werte erreichte.

Im T-Test unterschieden sich die Mittelwerte in diesen drei Gruppen analog nicht signifikant.

### **Initiale Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) bzgl. Tod bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber, allen COVID-19-Patienten und intensivstationären COVID-19-Patienten**

Die initiale SpO<sub>2</sub> war bei Exitus letalis im T-Test nicht signifikant höher als bei Überleben, weder bei allen COVID-19-Patienten noch in den Untergruppen der initial symptomatischen oder der Intensivpatienten.

Analog sagte die initiale SpO<sub>2</sub> den Exitus letalis von 10 Patienten nicht akzeptabel voraus (AUROC 0,534,  $p = 0,724$ ), dies trifft auch für die Untergruppe der symptomatischen Patienten (AUROC 0,623,  $p = 0,322$ ) und die Gruppe der Intensivpatienten (AUROC 0,706,  $p = 0,150$ ) analog zu.

### **Initiale Sauerstoffgabe bzgl. Tod bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber, allen COVID-19-Patienten und intensivstationären COVID-19-Patienten**

Bei 33 Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten war die initiale Sauerstoffgabe per Nasenbrille oder Maske dokumentiert. 7 Patienten verstarben, wobei bei diesen der Mittel-

wert der Sauerstoffgabe über Nasenbrille bei 6,43 L (Standardabweichung 4,58) lag und bei Varianzungleichheit nach Levene mit einem Niveau von 0,007 signifikant höher war als die Sauerstoffgabe bei Überlebenden (Mittelwert 2,46 L, Standardabweichung 2,79). Auch in der ROC-Analyse zeigte sich bei den 7 verstorbenen symptomatischen Patienten eine noch akzeptable AUROC von 0,783 mit einem guten Signifikanzniveau von 0,023 (95%-KI 0,56 - 1,00, Grenzwert 3,5 L bei einer Sensitivität von 71% und einer Spezifität von 85%).

In der Gruppe aller COVID-19-Patienten war der Mittelwert der Sauerstoffgabe mit einem Niveau von 0,013 bei den 9/45 Patienten mit Exitus letalis ebenfalls signifikant höher (Mittelwert 5,9 L, Standardabweichung 4,1 vs. 2,9 L, Standardabweichung 2,8). Die AUROC bzgl. Exitus letalis blieb auch in dieser Gruppe akzeptabel mit 0,757 und ist mit 0,019 statistisch signifikant (95%-KI 0,567 - 0,946, ein Grenzwert mit einer Sensitivität von 78% und einer Spezifität von 73% läge bei 3,5 L).

5 der 14 intensivpflichtigen Patienten verstarben im Verlauf, die Mittelwerte der Sauerstoffgabe unterschieden sich bei diesen jedoch nicht signifikant (8,4 vs. 5,7 L O<sub>2</sub>). In der Gruppe der Intensivpatienten erreichte die AUROC (0,756) mit 0,125 analog zum T-Test kein ausreichendes Signifikanzniveau.

### **c) prognostischer Nutzen von klassischen Laborparametern**

#### **CRP initial und maximal bzgl. Tod bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber, allen COVID-19-Patienten und intensivstationären COVID-19-Patienten**

Bei 78 COVID-19-Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten in der Anamnese unterschied sich das initiale CRP der später versterbenden 11 Patienten im T-Test nicht signifikant von dem der Überlebenden (7,84 mg/dl vs. 5,34). Ebenso war der Unterschied in der Gruppe aller COVID-19-Patienten nicht signifikant. Die ROC-Analyse zeigte vergleichbar kein akzeptables Testergebnis (AUROC 0,650, Signifikanz 0,113). Das maximal erreichte CRP war bei den 11/81 versterbenden initial symptomatischen Patienten jedoch mit einem Niveau von 0,024 und einem Mittelwert von 16,75 mg/dl (Standardabweichung 8,32) signifikant höher als bei den Überlebenden (Mittelwert 9,93 mg/dl, Standardabweichung 9,26). Die ROC-Analyse zeigt ebenso ein signifikantes akzeptables Ergebnis (AUROC 0,741, Signifikanz 0,011, 95%-KI 0,581 - 0,901, Grenzwert 14,55 mg/dl, Sensitivität 82%, Spezifität 80%).

In der Gruppe aller COVID-19-Patienten mit vorliegendem CRP initial und maximal lag die AUROC bzgl. Exitus letalis des initialen CRP bei ungenügenden 0,645 und war mit 0,080 nicht signifikant, die des maximal erreichten CRP lag mit 0,740 im akzeptablen Bereich und war sig-

nifikant (Signifikanz 0,004, 95%-KI 0,602 - 0,877, Grenzwert 15,1 mg/dl, Sensitivität 79%, Spezifität 74%). Ebenso war der Mittelwert des maximal erreichten CRP in der Gruppe aller COVID-19-Patienten bei Exitus letalis mit einem Signifikanzniveau von 0,003 höher als bei Überleben der Erkrankung (14/117 Patienten, 18,46 mg/dl, Standardabweichung 9,95 vs. 10,36 mg/dl, Standardabweichung 9,13).

In der ROC-Analyse jedoch erreichten bei Intensivpatienten weder das initiale CRP (AUROC 0,526,  $p = 0,821$ ) noch das maximal erreichte CRP (AUROC 0,563,  $p = 0,587$ ) akzeptable Werte. Auch der T-Test zeigte für diese beiden Werte keinen annähernd signifikanten Unterschied.

### **IL-6 initial und maximal bzgl. Tod bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber, allen COVID-19-Patienten und intensivstationären COVID-19-Patienten**

Das initiale IL-6 war bei Patienten mit Exitus letalis im Verlauf nicht signifikant höher als bei den Überlebenden, das maximale IL-6 jedoch zeigte beinahe einen Trend (Signifikanzniveau 0,111) zu höheren Werten (13/107 Patienten, 2330 pg/ml, Standardabweichung 4497 vs. 184 pg/ml, Standardabweichung 363).

Die ROC-Analyse ergab im Gegensatz zum T-Test leicht bessere Werte für IL-6 und den Endpunkt Tod. Die AUROC für das initiale IL-6 lag bei akzeptablen 0,732 und war mit  $p = 0,007$  signifikant. Ein Grenzwert ergäbe sich bspw. mit einer Sensitivität von 85% und einer Spezifität von 64% bei 45,8 pg/ml. Das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen 0,612 und 0,833. Das maximal erreichte IL-6 lag etwas besser im guten Bereich (AUROC 0,823,  $p < 0,001$ , 95%-KI 0,693 - 0,954, Grenzwert 135 pg/ml, Sensitivität 85%, Spezifität 77%).

In der symptomatischen Patientengruppe (Dyspnoe, Fieber oder Husten) waren weder das initiale noch das maximal erreichte Interleukin 6 im Mittelwert zwischen überlebenden und versterbenden COVID-19-Patienten signifikant unterschiedlich, die AUROC für das initiale IL-6 lag mit 0,694 (Signifikanz 0,049) nicht mehr im akzeptablen Bereich. Für das maximale IL-6 wurde jedoch ein guter Wert erreicht (0,820 Signifikanz 0,001, 95%-KI 0,652 - 0,988, Grenzwert 284,5 pg/ml, Sensitivität 70%, Spezifität 87%).

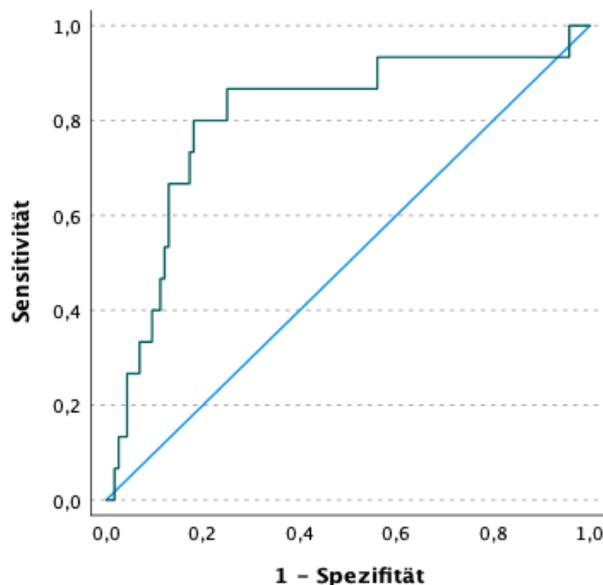
In der Gruppe der Intensivpatienten waren weder das initiale noch das maximal erreichte Interleukin 6 im Mittelwert auch nur annähernd signifikant unterschiedlich, in der ROC-Analyse zeigte sich für das maximal erreichte IL-6 (AUROC 0,702, Signifikanz 0,097) lediglich ein Trend, welcher für das initiale IL-6 deutlich verfehlt wurde (AUROC 0,655, Signifikanz 0,205).

### **D-Dimere initial und maximal bzgl. Tod bei SARS-CoV-2 mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber, allen COVID-19-Patienten und intensivstationären COVID-19-Patienten**

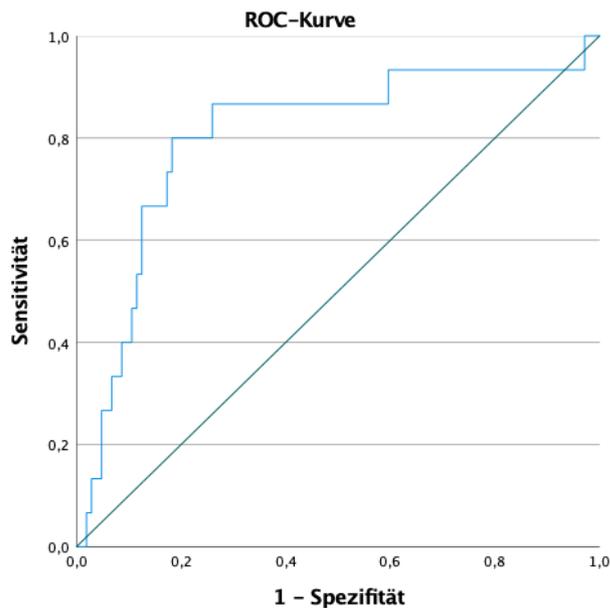
Von 65 COVID-19-Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten in der Anamnese und vorliegenden initialen D-Dimeren verstarben 9 Patienten. Die initialen D-Dimere waren zwischen den Versterbenden (Mittelwert 1,94 g/ml) und Überlebenden (2,304 g/ml) nicht ansatzweise signifikant unterschiedlich, dies trifft analog auf die Gruppe aller COVID-19-Patienten zu. Auch die maximalen D-Dimere unterschieden sich bei im Verlauf versterbenden Patienten mit o.g. Anamnese nicht ansatzweise signifikant von den Überlebenden (4,72 vs. 3,580 g/ml), ebenso wenig in der Gruppe aller COVID-19-Patienten.

Der Mittelwert für die dokumentierten initialen D-Dimere der 7/23 im Verlauf versterbenden Intensivpatienten lag bei 2,23 g/ml und war nicht statistisch signifikant unterschiedlich von dem Mittelwert der initialen D-Dimere der 16 überlebenden Intensivpatienten (2,99 g/ml), was sich analog bei den maximal erreichten D-Dimeren so verhält (9,19 g/ml vs. 7,88 g/ml).

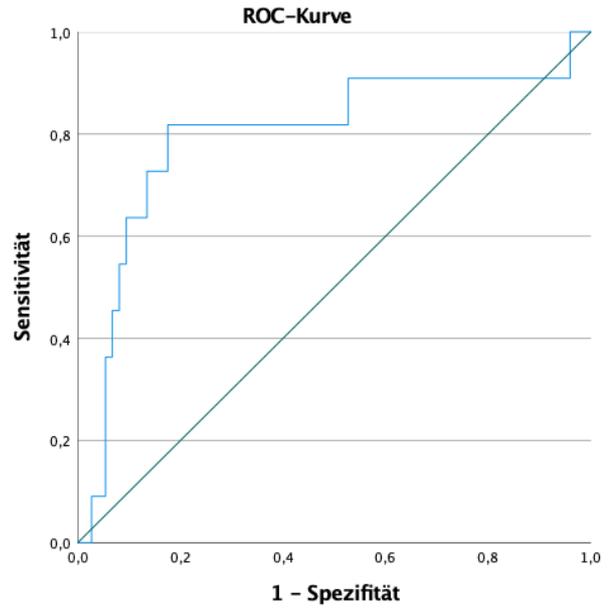
Auch in der ROC-Analyse ergab sich weder für die initialen noch für die maximal erreichten D-Dimere ein ansatzweise akzeptabler Vorhersagewert bzgl. des Endpunkts Exitus letalis im Verlauf des Aufenthaltes, weder für alle COVID-19-Patienten, noch für initial symptomatische Patienten, noch für Intensivpatienten (AUROC 0,447 - 0,606, Signifikanzniveau 0,282 - 0,955).



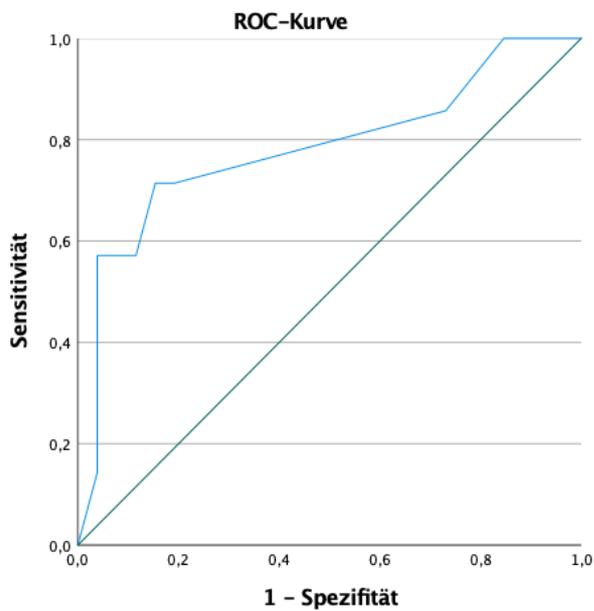
**ROC-Kurve Copeptin Alle COVID-19-Patienten bzgl Exitus letalis**



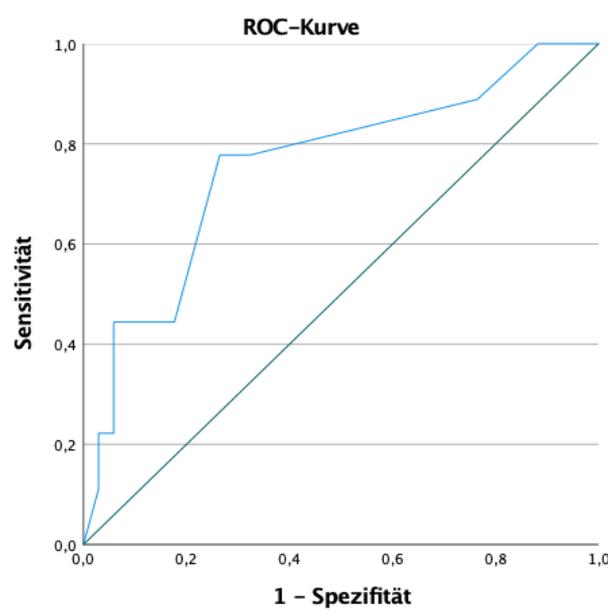
**ROC-Kurve Copeptin und Exitus letalis, stationäre Patienten**



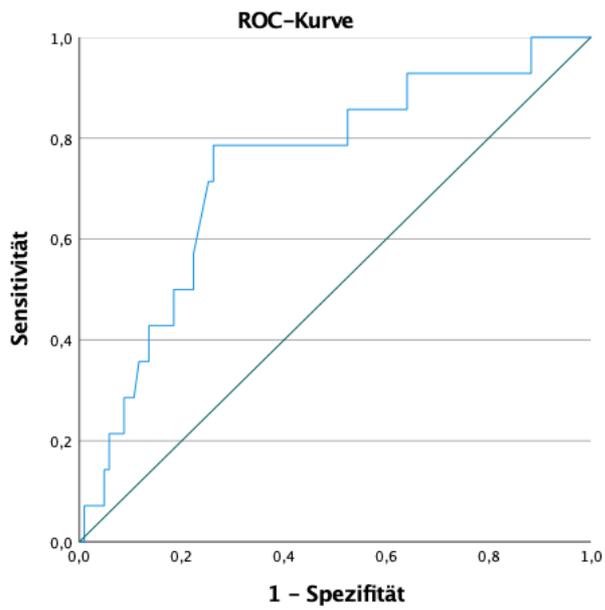
**ROC-Kurve Copeptin und Exitus letalis, symptomatische (Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten) stationäre Patienten**



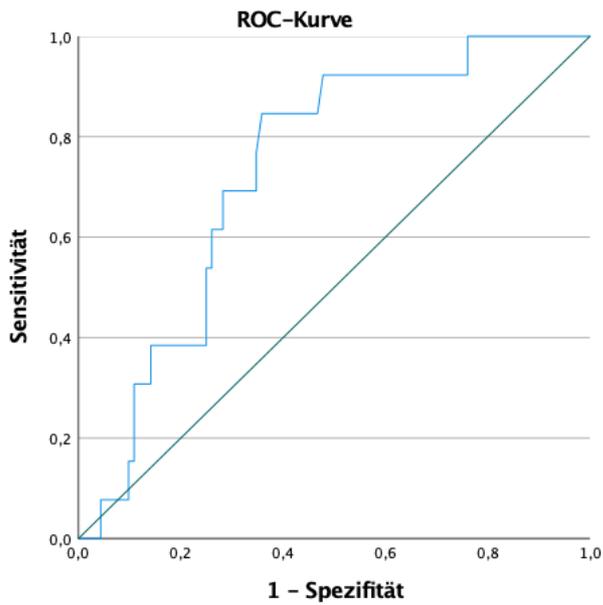
**ROC-Kurve initiale O<sub>2</sub>-Gabe und Exitus letalis, symptomatische (Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten) Patienten**



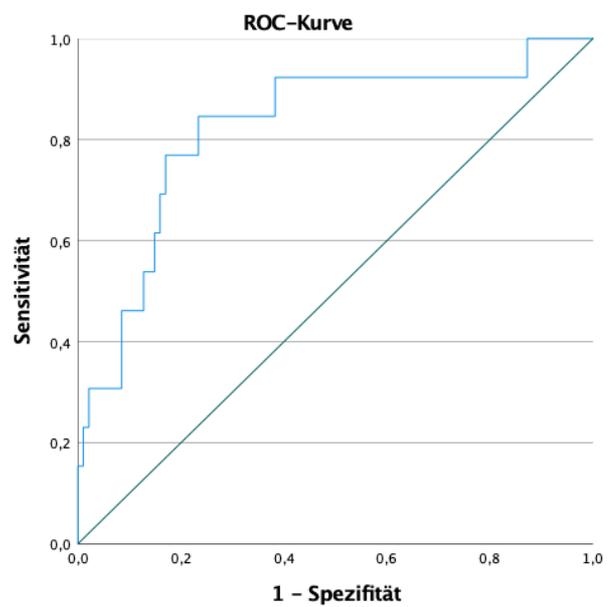
**ROC-Kurve initiale O<sub>2</sub>-Gabe und Exitus letalis, Alle Patienten**



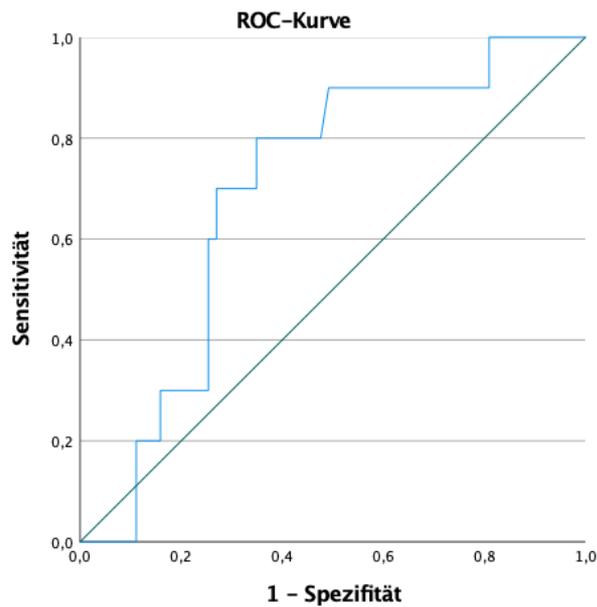
ROC-Kurve CRP maximal und Exitus letalis, Alle Patienten



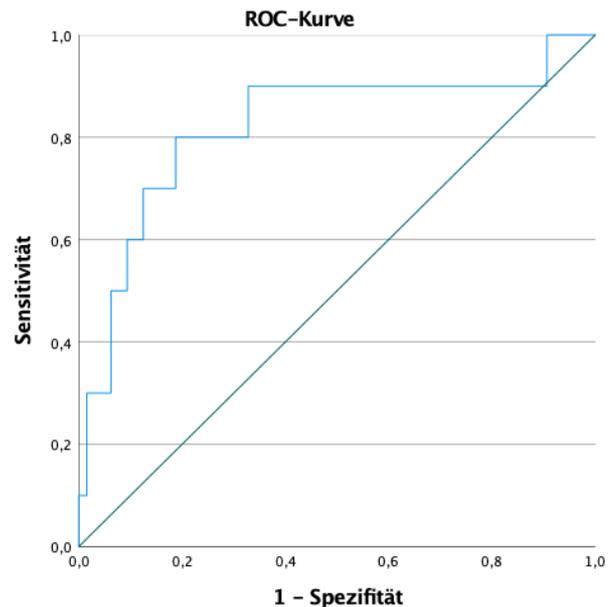
ROC-Kurve IL-6 initial und Tod, Alle Patienten



ROC-Kurve IL-6 maximal und Tod, Alle Patienten



**ROC-Kurve IL-6 initial und Tod, symptomatische (Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten) Patienten**



**ROC-Kurve IL-6 maximal und Tod, symptomatische (Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten) Patienten**

	Anzahl der Patienten, n	Mittelwert, (Standardabweichung)	Levene-Test der Varianzgleichheit	Signifikanzniveau, 2-seitig	T-Wert	df
<b>Copeptin</b>						
Stationäre Patienten	15/116	61,1/25,5 (42,3/46,3)	0,522	0,005	-2,829	129
Stationäre Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	11/79	60,7/24,7 (47,1/53,1)	0,544	0,036	-2,130	88
Stationäre Patienten mit Husten und Fieber oder Fieber	6/58			nicht signifikant		
<b>klinische Parameter</b>						
Initiale Sauerstoffgabe stationären Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Fieber und Husten	7/26	6,4/2,5 (4,6/2,8)	0,062	0,007	-2,899	31
Initiale Sauerstoffgabe stationären Patienten	9/34	5,9/2,9 (4,1/2,8)	0,095	0,013	-2,612	41
<b>klassische Laborparameter</b>						
CRP initial bei stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	11	7,8/5,3		nicht signifikant		
CRP maximal bei stationären Patienten	14/103	18,5/10,4 (9,95/9,1)	0,716	0,003	-3,081	115

CRP maximal bei stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	11/70	16,8/9,9 (8,3/9,3)	0,667	0,024	-2,297	79
IL-6 initial bei stationären Patienten	13/96	2330/184 (4497/363)		0,111		
D-Dimere initial bei stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber	9/54	1,9/2,3 (2,2/3,97)	0,589	0,793	0,264	63
D-Dimere maximal bei stationären Patienten mit Dyspnoe oder Husten und Fieber oder Fieber		4,7/3,6		nicht signifikant		
D-Dimere initial bei intensivpflichtigen Patienten	7/16	2,2/2,99 (2,4/5,2)	0,531	0,718	0,366	21
D-Dimere maximal bei intensivpflichtigen Patienten		9,2/7,9		nicht signifikant		

**T-Test Exitus letalis**

## **IV. Zusammenfassung**

### **1. Gesamtkohorte der Patienten**

Die Copeptinbereiche unterscheiden sich sowohl nach Beschwerdesymptomatik als auch nach vielen Hauptdiagnosegruppen. Somit kann bereits vor Vorliegen einer weitergehenden Diagnostik eine grobe Einschätzung der Schwere und ggf. Art der Erkrankung durch den erstbehandelnden Arzt erfolgen.

Ebenso war Copeptin bei Patienten, welche im Verlauf verstarben, signifikant höher als bei Patienten, welche überlebten und stationär aufgenommen wurden oder direkt aus der Notaufnahme entlassen wurden. Bei Exitus letalis war es zudem höher als bei Diagnose unterschiedlicher Erkrankungsgruppen mit Ausnahme kardialer Erkrankungen, Blutung und malignen Erkrankungen, wo keine ausreichende Signifikanz erreicht wurde.

Somit dient hier Copeptin auch der besseren Risikoeinschätzung in diesem sehr frühen Stadium der Vorstellung.

Die Literatur zeigte eine gute Korrelation von Copeptin mit der der Kurzzeit- und Langzeitmortalität bei unselektierten Krankenhauspatienten [126] und war ein unspezifischer Prädiktor der Mortalität in der Notaufnahme [127, 128].

Auch eine stationäre Aufnahme im Verlauf der Erstvorstellung konnte im Vergleich zu einer Entlassung direkt aus der Notaufnahme anhand des Copeptinwertes erahnt werden, selbst ohne Kenntnis der Hauptdiagnose oder gar der Anamnese. Ebenso zeigten sich deutlich steigende Wahrscheinlichkeiten für Blutung und Organversagen mit steigendem Copeptin in dieser unselektierten Gruppe. Der T-Test zeigte einen signifikanten Nutzen bzgl. Blutung (Mittelwert 177,98 vs. 40,25 pmol/L), jedoch ergab sich keine Korrelation mit der Anzahl der transfundierten EK.

Bzgl. Organversagens wird der prognostische Nutzen von Copeptin in T-Test (Mittelwert 101,95 vs. 26,95 pmol/L) und ROC-Analyse (AUROC 0,754) deutlich bestätigt. Jedoch konnte nicht zwischen verschiedenen Subgruppen des Organversagens unterschieden werden, was der niedrigen Fallzahl geschuldet sein kann.

Unsere Ergebnisse zeigen dies für die Gesamtheit der Notaufnahmepatienten ohne Ausschlusskriterien. Die Schwäche unserer Daten liegt in der teils geringen Anzahl weniger Subspezifitäten, so daß die Differenzierung beispielsweise eines kardialen Versagens bei zu geringer Fallzahl leider nicht immer statistisch valide erfolgen kann.

Der Fokus externer Studien, die sich mit Organversagen befassen, liegt meist auf einer langfristigen Nierenfunktionsverschlechterung. Zu akutem Nierenversagen oder anderweitigem Organversagen zeigte die Literaturrecherche keine Ergebnisse.

Wie beschrieben ist die Datenlage für so ein frühes Stadium der Behandlung, in welchem der Arzt über den Patienten keinerlei Kenntnis außer dem Copeptinwert besitzt, oder lediglich grobe anamnestische Informationen, sehr rar [127, 128], oder nur für sehr spezifische Patientensubgruppen existent, mit teils uneindeutigem Ergebnis bzgl. des prognostischen Wertes von Copeptin [85, 126, 129-131]. Die relativ am besten untersuchte Kohorte stellen hier Patienten mit Dyspnoe dar [85, 129].

Der Copeptinmittelwert bei stationärer Aufnahme war in allen Subgruppen, auch der Patientengruppe mit Dyspnoe, signifikant höher als bei Entlassung aus der Notaufnahme. Dies bestätigt bei allen Patienten auch die ROC-Analyse, allerdings werden in Subkohorten akzeptable Werte teilweise knapp verpaßt. Es zeigte sich weiterhin eine Korrelation von Copeptin mit der Gesamtaufenthaltsdauer für dieses frühe Stadium der Patientenvorstellung für die Gruppe aller Patienten, die Gruppe der Patienten mit initial Fieber oder Husten und Fieber oder Dyspnoe und die Gruppe der Patienten mit Dyspnoe. Mit der Intensivaufenthaltsdauer zeigen unsere Daten jedoch keine signifikante Korrelation in allen Subgruppen, jedoch eine signifikante Mittelwertdifferenz in den meisten Anamnesekohorten bei Aufnahme auf Intensivstation.

In der Literatur existieren Studien hauptsächlich zu bereits intensivpflichtigen Patienten, so daß unsere Daten dies um das frühere Stadium der Patientenvorstellung in der Notaufnahme ergänzen. Bei bereits intensivpflichtigen Patienten waren der Literatur nach Copeptin und ADH gute prognostische Parameter [16, 98, 274, 430, 433, 447, 465, 467-470, 478, 479], zudem wurde eine ADH-Defizienz bei kritischer Erkrankung und Sepsis diskutiert [13, 16, 431, 433, 447-459, 469, 471-477], wobei die Substitution das Überleben nicht verbesserte [48, 440, 444, 447, 463-466]. Bei später intensivpflichtigen Patienten zeigte sich in unseren Daten ein guter Nutzen des initialen Copeptin bereits in der Notaufnahme. T-Test und ROC-Analyse zeigten einen signifikanten prognostischen Nutzen bzgl. Intensivpflichtigkeit in allen untersuchten Kohorten (Alle Patienten, Patienten mit anamnestisch Fieber oder Fieber und Husten oder Dyspnoe, Patienten mit initial Dyspnoe), nur in der Patientengruppe mit Infektanamnese (Fieber oder Fieber und Husten) wurde ausreichende Signifikanz verfehlt.

Die fehlende Korrelation von Copeptin und klassischen Infektwerten (Leukozyten, CRP, PCT initial oder maximal) bei Infekt deutet darauf hin, daß Copeptin ein hiervon unabhängiger Marker mit zusätzlichem Informationsgehalt ist. Copeptin korrelierte zudem nicht mit der Anzahl der Eskalationen der antiinfektiven Therapie.

Bei bereits bestehender oder im Verlauf stattfindender Sepsis war Copeptin initial bereits signifikant erhöht, dies bestätigte auch die ROC-Analyse. Die Grenzwerte lagen zwischen 37 und 51 pmol/L und somit deutlich über den Werten Gesunder.

Hier stützen unsere Ergebnisse die Literatur, wo bei bakterieller Infektion oder Fieber ein erhöhtes Copeptin nachgewiesen worden war [12, 152, 429]. Unsere Daten bilden hier jedoch einen früheren Stand der Diagnostik nach, zu dem nichts über den Patienten oder lediglich seine grobe Anamnese bekannt ist. Dies erfolgt zudem in einem breiten Kollektiv von Notaufnahmepatienten

Die Literatur zeigte auch einen prognostischen Wert von Copeptin bei Infekt und Sepsis [67, 154, 274, 430, 434-438].

Zwar wurde für Vasopressin ein früher Anstieg dargestellt [30-33, 288, 430-433, 439, 460-462], welcher in manchen Studien aber nicht analog zu dem von Copeptin war [159, 440, 442]. In manchen Studien waren Vasopressin [439] und Copeptin jedoch bei früher Sepsis nicht erhöht und keine prognostischen Parameter [93, 443].

Dies widerspricht teilweise unseren Ergebnissen, wo Copeptin auch bei früher Sepsis und als Parameter bereits bei Vorstellung in der Notaufnahme einen guten prognostischen Wert zeigte. Nach aktueller Studienlage scheint somit der prognostische Nutzen von Copeptin noch nicht ausreichend belegt und unsere Analyse kann insbesondere bei der Evaluation des Nutzens einer frühen initialen Copeptinmessung Unterstützung leisten.

Bzgl. des Endpunktes Beatmung jeglicher Art und Intubation zeigte Copeptin in den meisten Kohorten einen prognostischen Nutzen. Bzgl. jeder Form von Beatmung stellt die Kohorte aller Patienten inkl. SARS-CoV-2 positiver die größte Fallgruppe mit 48 Patienten dar. Hier zeigte sich ein signifikanter prognostischer Nutzen in T-Test und ROC-Analyse (120,95 vs. 39,60 pmol/L, AUROC 0,772, p jeweils < 0,001).

In der Subkohorte der Patienten mit anamnestisch Dyspnoe verfehlten die Ergebnisse bzgl. NIV (12 Patienten) und Intubation (16 Patienten) im T-Test knapp ausreichende Signifikanz, die AUROC war hingegen ausreichend und signifikant, so daß von einem Trend ausgegangen werden

kann. Betrachtet man jedoch jegliche Form von Beatmung inkl. SARS-CoV-2-positiver Patienten, zeigt sich ein statistisch signifikanter und valider prognostischer Nutzen (Mittelwert 115,25 vs. 38,67 pmol/L,  $p = 0,006$ , AUROC 0,762,  $p < 0,001$ ,  $n=31$ )

In der etwas größeren Anamnesekohorte von Patienten mit Dyspnoe oder Fieber oder Husten und Fieber zeigt sich für Intubation ein grenzwertiger Mittelwertunterschied (21 Patienten, 98,00 vs. 33,72 pmol/L  $p = 0,052$ ) und für NIV ein deutlich signifikanter (16 Patienten, 116,57 zu 33,72 pmol/L,  $p = 0,033$ ). Betrachtet man jede Form der Beatmung unter Einschluß der SARS-CoV-2-positiven Patienten (41 Patienten), so sind sowohl T-Test, als auch ROC-Analyse deutlich signifikant (102,97 vs. 35,67 pmol/L,  $p = 0,003$ ), AUROC = 0,737,  $p < 0,001$ ). Nur in der reinen Infektkohorte werden signifikante Ergebnisse verfehlt, was jedoch auch an der geringen Fallzahl liegen könnte.

Zusammenfassend erscheint Copeptin somit einen guten und frühen prognostischen Wert zu bieten, um Kapazitäten für eine mögliche Intubation bereits sehr früh abklären zu können und dies in die Planung des weiteren klinischen Procedere miteinbeziehen zu können.

Zu diesem Endpunkt sind mir nur eine Veröffentlichung bei Patienten mit Lungenarterienembolie [238] und wenige Veröffentlichungen bei Patienten mit SARS-CoV-2 [216, 539] bekannt. Für Patienten mit Dyspnoe im Allgemeinen wurden lediglich bzgl. Mortalität Veröffentlichungen gefunden, mit teils divergierendem Ergebnis je nach Grunderkrankung [85, 129, 130]. Allerdings sollte die Notwendigkeit einer rechtzeitigen Intubation nicht nur aus organisatorischen Überlegungen möglichst früh vorausgesehen werden können, so daß unsere Daten mittels weiterer Studien bestätigt oder widerlegt werden sollten. Der Vorteil unserer Daten liegt diesbezüglich in der Verwendung einer sehr unspezifischen Patientenkohorte direkt aus der Notaufnahme und zeigt einen prognostischen Nutzen bereits vor Vorliegen einer Verdachtsdiagnose oder weitergehender Untersuchungen.

Den Endpunkt Tod sagte Copeptin bei Patienten noch vor Feststehen der Hauptdiagnose gut voraus, sowohl ohne Einschluß der COVID-19 positiven Patienten (33 Patienten, Mittelwert 212,16 vs. 38,91 pmol/L AUROC 0,84, Grenzwert 56,9 pmol/L), als auch unter Einschluß dieser (49 Patienten, Mittelwert 162,57 vs. 37,51 pmol/L AUROC 0,854, Grenzwert 48,3 pmol/L).

Die Literaturrecherche zeigte, wie dargestellt, zwar zu sehr spezifischen Fragestellungen und bei sehr engen Studieneinschlußkriterien reichlich Ergebnisse zum prognostischen Nutzen von Copeptin. Bei einer unselektierten Kohorte von Notaufnahmepatienten hingegen zeigte sich in wenigen Arbeiten zweier Autoren eine höhere Todesrate [127, 128] und 2-Jahres-Mortalität bei

erhöhtem Copeptin, wobei sich hier ein sehr rascher Copeptinabfall nach Vorstellung unabhängig von der Diagnose gezeigt hatte [131].

Bei Patienten mit Dyspnoe gibt es für Notaufnahmepatienten noch die weitreichendste Datenlage, wobei hier Copeptin ein guter prognostischer Parameter war und anderen Laborparametern überlegen [85, 129]. Dies lasse sich jedoch nur für Dyspnoe anderweitiger Ursachen als Herzinsuffizienz oder akut exazerbierter COPD zeigen [130].

Hier ergänzen unsere Daten die relativ unklare und rare Studienlage gut, wobei für Patienten mit Dyspnoe ohne Beschränkung auf einzelne Krankheitsbilder ein guter und hoch signifikanter prognostischer Nutzen bzgl. Exitus letalis im Verlauf für Copeptin gezeigt werden konnte, sowohl in T-Test, als auch ROC-Analyse (105,65 pmol/L vs. 41,86 pmol/L, AUROC 0,816).

Bei Influenza zeigte Copeptin kaum diagnostischen oder prognostischen Nutzen, dies wurde unserer Literaturrecherche nach bisher noch nicht in dieser Form dargelegt.

Bei Patienten mit Influenza als Aufnahmegrund war Copeptin nicht signifikant unterschiedlich zu den übrigen Patienten. Wurde die Diagnose Influenza bereits gestellt, zeigt Copeptin lediglich bzgl. Organversagens als Endpunkt einen statistisch validen prognostischen Nutzen (AUROC 0,76,  $p = 0,002$ , Grenzwert 18,4 pmol/L). Bzgl. Aufnahme auf Station oder Intensivstation zeigt sich kein prognostischer Nutzen, bzgl. Intubation und Exitus letalis ist die Fallzahl zur Beurteilung zu gering, obzwar orientierend die AUROC bei 0,81 bzw. 0,99 liegt. Bisher vorliegende Studien hierzu wurden bei der Literaturrecherche nicht gefunden.

Bei COPD zeigte Copeptin bei unseren Patienten lediglich einen signifikanten prognostischen Nutzen bzgl. der Endpunkte Intensivpflichtigkeit (Mittelwert 137,27 vs. 29,65 pmol/L,  $p = 0,04$ ; AUROC 0,77, Grenzwert 21,5 pmol/L) und Organversagen (Mittelwert 82,94 vs. 25,25 pmol/L, AUROC 0,75). Zudem gab es Hinweise auf einen Nutzen bzgl. der Endpunkte Sepsis, Beatmung und Exitus letalis, welche bei zu geringer Fallzahl leider nicht statistisch validierbar waren.

Die Datenlage nach Literatur bei COPD zeigt ein uneinheitliches Bild [130, 252, 255-258] trotz reichlicher Anwendung von Ausschlußkriterien.

Der Wirkmechanismus bei exazerbierter COPD sei teils V1R mediiert [248-251], ADH zeigte bei COPD teils protektive Effekte [12, 245, 249, 251, 252], insbesondere auf die kardiale Situation aber auch negative Effekte [85, 248, 253, 254]. Die Datenlage zum prognostischen Wert scheint letztlich ungeklärt, in einigen Studien war Copeptin kein bzw. kein guter prognostischer Parameter bei Exazerbation [256, 257], andernorts schien Copeptin eher als Langzeitparameter

von prognostischem Wert [255, 258]. In manchen Studien war Copeptin jedoch auch bei Exazerbation der COPD ein guter und unabhängiger prognostischer Marker [130, 252, 256], wobei teils erhebliche Ausschlußkriterien die Aussagekraft beeinflussen könnten. Hier präzisieren unsere Daten den in der Literatur bestehenden Dissens bzgl. des prognostischen Wertes, wobei unsere Daten insbesondere bzgl. des Endpunktes Intensivpflichtigkeit einen guten Nutzen von Copeptin zeigten und es bei den Endpunkten Sepsis, Organversagen und Tod gute Hinweise auf einen prognostischen Nutzen gibt. Einen diagnostischen Wert zeigen unsere Daten nicht, so daß der prognostische Nutzen auch in bestehenden Nebendiagnosen begründet sein könnte, welche den Verlauf negativ beeinflussen. Der Vorteil unserer Studie liegt auch hierbei in dem breiten Patientenkollektiv ohne Ausschlußkriterien und der Differenzierung verschiedener Endpunkte, was in der Literatur so kaum gegeben ist, jedoch für den Arzt in der Notaufnahme relevant sein könnte.

Bei V.a. LAE korrelierte Copeptin trendartig mit den initialen ( $p = 0,086$ ), jedoch nicht den maximalen D-Dimeren. Ob diese Werte unabhängig sind, ist somit nicht klar. Die Korrelation mit bekannten Risikoparametern (BNP, D-Dimeren, Troponin I, der arteriellen Sauerstoffsättigung und sonographischen Rechtsherzbelastungszeichen) wird in der Literatur bestätigt [223]. Dies zeigen unsere Daten somit weniger eindeutig.

Bei umfangreichen Ausschlußkriterien wie anderweitigen schweren Erkrankungen war Copeptin bei LAE der Studiendatenlage nach signifikant erhöht [129, 215-217, 219, 220, 223, 237]. Eine Studie in der Notaufnahme mit weniger Ausschlußkriterien zur Beurteilung des realen Nutzens von Copeptin wird jedoch in der Literatur gefordert [223]. In unserem sehr breiten Kollektiv ohne jegliche Ausschlußkriterien bot Copeptin keinerlei diagnostischen Nutzen. In unserer Studie wurden allerdings nicht Patienten mit LAE mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen, sondern mit Patienten mit einer anderen Krankheitsursache. In dieser realen Situation erscheint der diagnostische Nutzen somit fraglich.

Nach unseren Daten gibt es Hinweise, daß Copeptin einen prognostischen Nutzen bzgl. Tod und Organversagen (12/39 Patienten, AUROC 0,73) erbringen könnte, was bei geringer Fallzahl aber nicht sicher validierbar war. Allerdings waren sowohl der Copeptinwert des einen verstorbenen Patienten als auch dessen D-Dimere eklatant höher als der Mittelwert der Überlebenden (196,3 vs. 29,98 pmol/L und 35 vs. 8,225 g/ml). Sicher valide zeigt sich bei uns eine Korrelation von Copeptin mit der Aufenthaltsdauer. Insgesamt erscheinen die D-Dimere jedoch sowohl diagnostisch als auch prognostisch Copeptin bei V.a. LAE deutlich überlegen zu sein, ob jedoch die

Kombination beider den prognostischen Nutzen weiter verbessern kann, sollte bei größerer Fallzahl untersucht werden.

Copeptin war in anderen Studien teilweise bei Nachweis einer LAE erhöht, jedoch ohne jeglichen prognostischen Mehrwert [222], in einer Studie zeigte sich weder diagnostischer noch prognostischer Nutzen [221], die meisten Veröffentlichungen bescheinigen jedoch einen prognostischen Wert [209, 216, 225, 239, 240], welchen wir somit nur teilweise bestätigen können.

Bei Pneumonie erscheint der diagnostische Nutzen von Copeptin bei Notaufnahmepatienten fraglich. Die signifikante Mittelwertdifferenz in der Kohorte aller Patienten bei jedoch unzureichender AUROC und der Signifikanzverlust in den spezifischen Anamnesekohorten lassen an einem Mehrwert in Vergleich zu einer suffizienten Anamnese und ggf. körperlichen Untersuchung zweifeln. Dies deckt sich somit nicht gänzlich mit der Studienlage, nach der ADH und Copeptin in Vergleich zu oft gesunden Patienten und bei reichlich Ausschlußkriterien bei Pneumonie erhöht sind [88, 262-268, 270]. Das breite und teilweise auch anderweitig schwer erkrankte Notaufnahmekollektiv scheint auch hier den diagnostischen Nutzen somit deutlich zu verringern. Der Studienlage nach seien die Vasopressinwerte bei Pneumonie höher als bei anderen Lungenerkrankungen [270], was wir teilweise nachvollziehen können.

Ist jedoch die Diagnose Pneumonie gestellt, zeigt sich ein guter prognostischer Nutzen [265, 269-276, 280-282, 540], wobei der Nutzen in Vergleich zu anderen Laborparametern unterschiedlich bewertet wird [266, 283].

Den prognostischen Nutzen von Copeptin bei Pneumonie bestätigen unsere Daten bzgl. der Notwendigkeit einer stationären Aufnahme, bzgl. der Aufenthaltsdauer und bzgl. der meisten Endpunkte (Intensivpflichtigkeit, Sepsis, Intubation, jegliche Beatmung und Tod). Bzgl. des Endpunktes Organversagen ist der Nutzen unklar.

Der Studienlage nach war die Fläche von Copeptin in der ROC-Analyse der Fläche anderer Parameter wie pro-Adrenomedullin, proANP, Cortisol, PCT und CRP bzgl. Mortalität unterlegen [283], in einer anderen Studie teilweise überlegen [266]. Die meisten Studien seien jedoch fokussiert auf die mittelfristige Mortalität [277], wobei Behandlungsfehler in 90% der Fälle in den ersten 7 Tagen aufträten [278].

Bei uns war das initiale CRP Copeptin jedoch deutlich unterlegen und erreichte hier keine signifikante Mittelwertdifferenz (Mittelwert bei Exitus letalis 16,37 mg/dl vs. 15,49 mg/dl bei Überleben,  $p = 0,899$ ) Ebenso zeigte die ROC-Analyse eine ungenügende Testqualität für das initiale CRP (AUROC 0,554,  $p = 0,425$ ). Sogar das maximal erreichte CRP, welches sich aber kaum als Frühparameter eignet, verfehlte eine signifikante Mittelwertdifferenz (25,57 mg/dl vs. 16,67

mg/dl,  $p = 0,87$ ), lag aber zumindest besser als das initiale. Zumindest in der ROC-Analyse zeigte sich jedoch eine akzeptable signifikante Fläche.

Unser Vergleich der prognostischen Eignung zwischen Copeptin und CRP widerspricht somit deutlich einem Teil der Untersuchungen [283] und stützt die gegenteilige Vermutung [266].

Bzgl. des diagnostischen Wertes scheint allerdings eine suffiziente Anamnese dem Laborwert Copeptin ebenbürtig zu sein.

Bzgl. des Endpunktes Lungenödem zeigt Copeptin unter Inklusion der COVID-19-positiven Patienten einen guten und frühen prognostischen Nutzen, eine gesonderte Auswertung unter Exklusion der SARS-CoV-2 - positiven Patienten erscheint bei zu geringer Fallzahl nicht zielführend.

Bei Patienten mit Ausschluß oder Nachweis eines Myokardinfarktes korrelierte Copeptin nur mit dem maximal erreichten hsTnT, was den in der Literatur dargestellten früheren Copeptinanstieg in Vergleich mit hsTnT bei diesem Patientenkollektiv bestätigt [90, 138-142, 149-151, 153-156, 160, 161]. In der Kohorte jeglicher Patienten korrelierte es jedoch mit initialem und maximalen hsTnT, so daß eine Unabhängigkeit der beiden Laborwerte hier unklar erscheint.

In der Anamnesekohorte der Patienten mit Angina pectoris zeigte Copeptin in T-Test und ROC-Analyse einen guten und signifikanten diagnostischen Nutzen (21 Patienten mit Nachweis eines Myokardinfarktes, Mittelwert 144,84 vs. 24,06 pmol/L, AUROC 0,843).

Zur besseren Auswertbarkeit des prognostischen Nutzens wurde die Gesamtkohorte aller Patienten mit Myokardinfarkt verwendet, auch wenn diese initial teilweise keine typische Angina pectoris angegeben hatten (35 Patienten mit Myokardinfarkt). Bzgl. Intensivpflichtigkeit im Verlauf (13 Patienten) zeigte das initiale Copeptin einen guten prognostischen Nutzen und war sowohl dem initialen als auch dem maximalen hsTnT deutlich überlegen, wobei das Ergebnis bei geringer Fallzahl lediglich der Orientierung dienen kann. Bzgl. der anderen Endpunkte wie Organversagen, jegliche Beatmung, Intubation und Tod sowie bzgl. der diagnostischen Diskriminierung zwischen STEMI und NSTEMI kann bei geringer Fallzahl keine statistisch valide Aussage getroffen werden, wobei insbesondere STEMI keine primär laborchemische Diagnose darstellen sollte.

Die Studienlage bzgl. Copeptin bei Myokardinfarkt ist, wie beschrieben, bereits sehr ausführlich und zeigt einen diagnostischen [132, 149, 150, 153, 163-175, 186, 187] und prognostischen Nutzen, insbesondere für die Kombination mit konventionellem, in geringerem Umfang aber auch mit hoch sensitivem Troponin [154, 169, 170, 180-184, 187, 188] und insbesondere bei früher

Vorstellung nach Symptombeginn [150, 166]. Der Zusatznutzen zu hoch sensitivem Troponin sei jedoch gering [166, 175-178], konnte teilweise nur für hsTnT nahe der Nachweisgrenze gezeigt werden [187] und konnte in manchen Studien gar nicht nachvollzogen werden [173, 179]. Hier erweitern unsere Daten somit nur gering die Studienlage, wobei neben der geringen Fallzahl auch die ausschließliche Verwendung von hsTnT ursächlich sein kann.

## **2. Patienten mit COVID-19**

Nun sollen der diagnostische und prognostische Nutzen von Copeptin bei SARS-CoV-2-Infektion diskutiert werden.

Die Höhe von Copeptin ließ bei Patienten mit Dyspnoe keine Differenzierung zwischen verschiedenen Atemwegserkrankungen wie COPD, Pneumonie, Influenza, LAE, Pleuraerguß und COVID-19 zu. Es gab allerdings Hinweise, daß bei Pleuraempyem (196,3 pmol/L) und Lungenödem (163,12 pmol/L,  $p = 0,031$ ) deutlich höhere Copeptinwerte erreicht werden könnten. Dies konnte bei geringer Fallzahl allerdings nicht definitiv validiert werden, wobei jedoch insbesondere bei Lungenödem die Fallzahl von 11 Patienten bereits nahe an der Grenze zur statistischen Validierbarkeit liegt.

Betrachtet man jedoch alle Patienten, unabhängig von anamnestischen Angaben, so ist der Copeptinmittelwert bei Pneumonie signifikant höher als bei COVID-19 ( $p < 0,001$ ), bei Influenza zeigt sich ein Trend zu höheren Copeptinwerten ( $p = 0,081$ ).

Wie im Abschnitt Pneumonie erwähnt, sehen andere Studien bei Pneumonie eine ausgeprägtere Vasopressinerhöhung in Vergleich zu anderen Atemwegserkrankungen [270], was wir somit teilweise auch in Vergleich zu COVID-19 nachvollziehen können.

Die fehlende Korrelation von Copeptin mit bekannten laborchemischen Risikoparametern bei SARS-CoV-2 (CRP, IL-6, D-Dimeren, jeweils als initialem und maximalen Wert) zeugt von einer gewissen Unabhängigkeit und ggf. zusätzlichem prognostischem Nutzen von Copeptin.

Der prognostische Nutzen von Copeptin bzgl. der Notwendigkeit einer stationären Aufnahme konnte bei geringer Fallzahl (9 aus der Notaufnahme entlassene Patienten) nicht sicher validiert werden.

Bzgl. der Dauer eines stationären Aufenthaltes zeigte sich jedoch eine signifikante Korrelation von Copeptin und der Gesamtaufenthaltsdauer in der Kohorte jeglicher COVID-19-Patienten. In den Anamnesesubkohorten konnte allerdings nur ein Trend nachgewiesen werden ( $p = 0,062$  bis  $0,072$ ).

Bzgl. der Dauer einer intensivstationären Versorgung war die Korrelation allenfalls trendartig ( $p = 0,137$ ).

Allerdings konnte Copeptin die Intensivpflichtigkeit bei allen SARS-CoV-2-Patienten gut vorhersagen (Mittelwert 51,6 vs. 24,19 pmol/L, AUROC 0,7, 31 Patienten).

Die initiale Sauerstoffgabe zeigte in allen Kohorten und Tests bzgl. Intensivpflichtigkeit eine exzellente Vorhersagekraft (AUROC jeweils 0,913, Mittelwert 7,56 vs. 1,7 L bzw. 6,64 vs. 2 L), CRP eine akzeptable bis sehr gute mit Ausnahme des initialen CRP bei allen COVID-19-Patienten. Die Körpertemperatur verfehlte einen akzeptablen Wert hier nur knapp. IL-6 war lediglich als Maximalwert in einer Subkohorte nützlich.

Erstaunlicherweise waren die initialen D-Dimere bei uns kein guter prognostischer Parameter bzgl. Intensivpflichtigkeit, die maximalen zeigten jedoch durchaus Vorhersagekraft. In unserem Kollektiv waren LAE in Vergleich zu Literaturangaben relativ selten, daher könnte der prognostische Nutzen der D-Dimere sich hauptsächlich auf gerinnungsbedingte Komplikationen beschränken.

Die initiale SpO<sub>2</sub> zeigte weder in T-Test noch ROC-Analyse irgendeinen prognostischen Wert bzgl. Intensivpflichtigkeit.

Bzgl. des Endpunktes Nierenversagen verfehlte Copeptin bei den stationären Patienten im T-Test einen signifikanten Wert, allerdings ist ein deutlicher Trend zu höherem Copeptin zu verzeichnen ( $p = 0,079$ ). In der ROC-Analyse zeigte sich eine signifikante, aber gerade eben nicht mehr ausreichende Fläche (AUROC 0,687, Signifikanz 0,008). Die weiteren untersuchten Subkohorten lagen geringfügig schlechter.

Eine Intubation konnte Copeptin in der Gruppe aller COVID-19-Patienten (56,6 vs. 26,79 pmol/L, AUROC 0,711) akzeptabel vorhersagen. In den Subkohorten wurde eine akzeptable Vorhersagekraft bei allerdings geringer Fallzahl verfehlt.

Die initiale Sauerstoffgabe zeigte eine akzeptable und signifikante AUROC (0,763-0,782) in den meisten Kohorten. CRP (AUROC initiales CRP 0,732 - 0,836, maximales CRP 0,923 - 0,945) erreichte eine noch bessere, wobei das maximal erreichte dem initialen überlegen war. IL-6 zeigte ebenso gute Vorhersagewerte (AUROC initiales IL-6 0,762 - 0,832, maximales IL-6 0,852 - 0,876).

Die Flächen der initialen Werte von CRP und IL-6 und der initialen Sauerstoffgabe waren jedoch nur geringfügig größer als die von Copeptin, wobei das initiale IL-6 im T-Test eine ausreichende Signifikanz verfehlte. Die D-Dimere zeigten eine etwas schlechtere Performance (AUROC

0,694-0,841, p je zwischen 0,022 und  $< 0,01$ ) als IL-6, insbesondere die initialen D-Dimere erreichten jedoch in keiner der Kohorten sowohl in ROC-Analyse als auch T-Test ausreichend signifikante Werte und scheinen somit Copeptin unterlegen zu sein. Die maximal erreichten D-Dimere lagen etwas besser als Copeptin, sind jedoch als Verlaufsparameter kein adäquater Vergleichswert zu einem initialen Copeptin bei Aufnahme.

Bei der Subkohorte der Intensivpatienten verfehlten alle untersuchten Parameter einen signifikanten prognostischen Nutzen.

Die Körpertemperatur und SpO<sub>2</sub> zeigten in keiner Gruppe einen prognostischen Nutzen bzgl. Intubation.

Bzgl. dieses Endpunktes scheint Copeptin einen wahrscheinlich unabhängigen prognostischen und sehr frühen Zusatznutzen zu bieten, welcher sich aber etwas geringer darstellt als der von CRP, IL-6 und des Sauerstoffbedarfs.

Bzgl. ECMO scheint Copeptin in den meisten Kohorten einen guten prognostischen Nutzen zu bieten (AUROC 0,796 - 0,84), was aber bei lediglich 4 mit ECMO versorgten Patienten nicht statistisch validiert werden kann. Gleichsam schlecht beurteilbar verhält es sich mit den anderen Parametern, wobei hier alle 3 Vitalparameter signifikante Werte verfehlten, ebenso wie die D-Dimere. CRP zeigte lediglich als Maximalwert einen nicht abschließend validierbaren Nutzen, am besten schnitt IL-6 ab (AUROC 0,874-0,893).

Betrachtet man jegliche Form von Beatmung (NIV, Intubation und ECMO), so erlaubt die Fallzahl eine validere Auswertung. Von den 131 SARS-CoV-2-positiven Patienten wurden insgesamt 25 beatmet, T-Test und ROC-Analyse zeigen hier für Copeptin einen signifikanten prognostischen Nutzen (Mittelwert 56,13 vs. 23,30 pmol/L,  $p = 0,011$ , AUROC 0,753,  $p < 0,001$ ).

Bei den Parametern Körpertemperatur und Sauerstoffgabe ist die Auswertung bei geringer Fallzahl von 13 nicht valide, gibt aber Hinweise auf einen prognostischen Nutzen bzgl. Beatmung im T-Test. Die ROC-Analyse läßt nur für die Sauerstoffgabe einen Nutzen vermuten.

Die initiale SpO<sub>2</sub> erreicht im T-Test eine signifikante Mittelwertdifferenz, was bei  $n=18$  beinahe ausreichenden valide ist, allerdings zeigt hier die ROC-Analyse ein ungenügendes Ergebnis (AUROC = 0,211).

Von den Laborparametern CRP, IL-6 und D-Dimeren zeigte nur das maximal erreichte IL-6 in der Kohorte Alle Patienten einen prognostischen Nutzen (9,62 vs. 1,96 g/ml, AUROC 0,813).

15/131 COVID-19-Patienten verstarben, in der Subkohorte mit Fieber oder Fieber und Husten 11, in der reinen Infektkohorte (Fieber oder Fieber und Husten) 6. Copeptin war in beiden erstgenannten bei Exitus letalis signifikant höher als bei Überleben (61,1 und 60,08 pmol/L vs. 25,49 und 24,68 pmol/L,  $p = 0,005$  und  $0,036$ ). In der reinen Infektkohorte wurde keine ausreichende Signifikanz erreicht, wobei hier die Fallzahl auch zu gering erscheint. Die AUROC liegt im vergleichbaren Bereich für genannte Kohorten zwischen 0,719 und 0,803,  $p$  jeweils  $< 0,001 - 0,002$ . Somit scheint Copeptin ein guter und signifikanter prognostischer Frühparameter für das Versterben im Verlauf zu sein.

Der Sauerstoffbedarf zeigt hier einen etwa vergleichbaren prognostischen Nutzen.

Sowohl bei allen COVID-19-Patienten als auch in der Anamnesekohorte mit Dyspnoe war der Mittelwert des initialen Sauerstoffbedarfs bei Patienten mit Exitus letalis im Verlauf signifikant höher als bei Überleben. In der ROC-Analyse zeigten sich signifikante und akzeptable Flächen (0,757 und 0,783). Nur in der Intensivkohorte erreichten weder AUROC noch T-Test hinreichende Signifikanz.

CRP zeigte bzgl. Tod im T-Test keine annähernd unterschiedlichen Mittelwerte in allen Kohorten, in der ROC-Analyse erreichte es lediglich als maximal erreichter Wert während des Aufenthaltes in den Gruppe Alle COVID-19-Patienten und in der Anamnesekohorte mit Dyspnoe eine gerade eben akzeptable AUROC von 0,741 ( $p = 0,011$ ). In den anderen Kohorten zeigte sich keine annähernd signifikante oder akzeptable AUROC.

Das initiale CRP erreichte keinerlei genügende Vorhersagekraft.

IL-6 könnte der Literatur nach mit der Krankheitsschwere und dem procoagulantem Profil bei COVID19 korrelieren [528].

Bei uns zeigte IL-6 etwa mit Copeptin vergleichbare Flächen in der ROC-Analyse (als Maximalwert in 2 Kohorten; AUROC jeweils 0,820,  $p = 0,001$  und als initialer Wert in einer Kohorte; AUROC 0,732,  $p = 0,007$ ).

Im T-Test jedoch zeigten im Gegensatz zu Copeptin weder initiales noch maximales IL-6 einen statistisch signifikanten Mittelwertunterschied.

Die D-Dimere zeigten in Studien eine Assoziation mit der Krankheitsschwere [532], D-Dimere  $>1 \mu\text{g/mL}^{-1}$  stellten ein Risiko für schlechtes Outcome dar [525, 533]. Bei uns konnten jedoch weder D-Dimere, Körpertemperatur noch SpO<sub>2</sub> in T-Test und ROC-Analyse einen prognostischen Nutzen zeigen.

Copeptin scheint somit bei diesem mitunter wichtigsten Endpunkt ein exzellenter und wahrscheinlich unabhängiger prognostischer Parameter zu sein, gemeinsam mit dem Sauerstoffbedarf, wobei beide Werte allen anderen untersuchten laborchemischen Werten und Vitalparametern deutlich überlegen waren. Der in der Literatur dargestellte Nutzen der D-Dimere bzgl. des Endpunktes Tod zeigte sich bei uns nicht, was an der eher geringen Rate an LAE liegen könnte.

Die Literatur sieht insbesondere eine Korrelation von IL-6 und D-Dimeren [490, 529-531] mit einem prokoagulantem Profil, aber auch der Krankheitsschwere allgemein [525, 528, 532, 533]. Dies könnte den Nutzen insbesondere des maximal erreichten IL-6 widerspiegeln, aber auch den schlechten prognostischen Nutzen bei unseren Patienten mit eher weniger nachgewiesenen Gerinnungsstörungen. Die grundlegende Erhöhung der D-Dimere bei COVID-19 verringere den Nutzen zur Diagnostik von LAE [534, 535], verschiedene Grenzwerte zur Lungenemboliediagnostik wurden hier diskutiert [490, 534, 536, 538], wobei tendenziell höhere D-Dimere bei LAE unter COVID-19 in Vergleich zu SARS-CoV-2 ohne Gerinnungskomplikationen beobachtet werden [538].

Bei uns unterschied sich der Copeptinmittelwert von Patienten mit COVID-19 nicht signifikant von Patienten mit LAE anderer Genese. Eine Auswertung bzgl. des Endpunktes LAE bei COVID-19 gelang bei zu geringer Fallzahl nicht. Bzgl. Exitus letalis, aber auch weiterer Endpunkte, reiht sich Copeptin jedoch mit teils gutem Zusatznutzen in die Menge der prognostischen Parameter bei SARS-CoV-2 ein und bietet hier insbesondere einen sehr frühen Zusatznutzen. Die Dynamik von Copeptin über die Zeit einer Infektion könnte durchaus gewinnbringend und untersuchenswert sein, insbesondere die Fragestellungen, ob ein Copeptinanstieg einen früh warnenden Parameter bei Komplikationen bei SARS-CoV-2 wie LAE oder Blutung unter prophylaktische Antikoagulation darstellen könnte oder die Notwendigkeit einer Intensivverlegung frühzeitig voraussagen könnte, da bereits das initiale Copeptin hier eine gute prognostische Aussagekraft zeigte. Die könnte bisherige Intensivverlegungsparameter, meist dargestellt durch Vitalparameter und arterielle Blutgaswerte, ggf. ergänzen, insbesondere in einer frühen Phase, in welcher der Patient klinisch noch relativ stabil erscheint. Auch bzgl. Myokardinfarkt erscheint der Wert bei COVID-19 untersuchenswert, zumal eine Troponinämie bzw. Myokarditis unter SARS-CoV-2 nicht selten erscheint.

## V. Diskussion

In einem nicht selektierten Notaufnahmekollektiv sagte das initiale Copeptin ohne Vorliegen weiterer Diagnostik die Notwendigkeit einer stationären und intensivstationären Aufnahme, Sepsis, Organversagen, Blutung, die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung und den Exitus letalis im Verlauf gut vorher. Es korrelierte zudem mit der Aufenthaltsdauer.

Copeptinbereiche unterschieden sich zudem zwischen einigen Gruppen von Erkrankungen. Die Schwäche vergleichbarer Studien liegt insbesondere in der Untersuchung einzelner Erkrankungen unter sehr kontrollierten Bedingungen. So wird meist mittels reichlicher Ausschlußkriterien die Patientenkohorte deutlich beschnitten und viele Krankheitsbilder, welche bei ähnlicher Anamnese vergleichbar hohe Copeptinwerte böten, werden ausgeklammert. Dies ist wissenschaftlich hoch interessant, beschneidet aber den klinischen Nutzen in einer unübersichtlicheren Situation wie einer Notaufnahme. Ein typisches Notaufnahmekollektiv wurde nur spärlich untersucht mit Augenmerk auf einzelne Beschwerdekompexe wie Angina pectoris oder Dyspnoe, wobei bei letzterem die Datenlage letztlich unklar geblieben war. Ein Nutzen für intensivstationäre Patienten wurde zwar untersucht, jedoch nur für diese spezielle Kohorte. Der wichtige Schritt zuvor, nämlich die Überlegung, einen Patienten auf Intensivstation verlegen zu müssen, fand eher wenig Beachtung, erscheint jedoch relevant.

Der diagnostische und prognostische Nutzen von Copeptin bei Myokardinfarkt wurde bereits ausführlich gezeigt. Viele Studien betrachten jedoch die Kombination mit konventionellem Troponin, der Nutzen in Vergleich zu high sensitive Troponin T erscheint der Literatur nach jedoch fraglich bzw. eher gering ausgeprägt, was sich auch in der spärlichen Anwendung in der Routine zeigt. Er besteht wohl insbesondere bei sehr frühzeitiger Patientenvorstellung. Unsere Studie vollzieht den frühen Copeptinanstieg bei Myokardinfarkt nach. Unsere Daten belegen einen diagnostischen Nutzen bei Patienten mit Angina pectoris sowie einen prognostischen Nutzen bei Myokardinfarkt bzgl. Intensivpflichtigkeit, welcher dem von hsTnT überlegen war. Der Vorteil unserer Studie ist der Vergleich mit high sensitive Troponin T, die Limitationen liegen in der geringen Fallzahl, weshalb weitere Endpunkte nicht statistisch validiert werden konnten. Zudem betrachten wir auch Patienten mit Myokardinfarkt im Verlauf, welche sich aus anderen Gründen und ohne Angina pectoris primär vorstellten. Obwohl andere Studien deutlich höhere Fallzahlen und teilweise ebenfalls die reale Situation in einer Notaufnahme untersuchten, hoffen wir, mit unseren Daten den Zusatznutzen insbesondere zu hsTnT festigend zu belegen.

Bzgl. SARS-CoV-2 zeigte sich ein diagnostischer Nutzen bei der Differenzierung von anderen Lungenerkrankungen lediglich in Bezug auf Pneumonie und Influenza. Der Vorteil unserer Studie liegt hierbei in dem Vergleich mit oft anderweitig erkrankten Patienten und nicht mit Gesunden. Ein guter prognostischer Nutzen jedoch ließ sich nachweisen. Copeptin korreliert mit der stationären Aufenthaltsdauer, der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Versorgung (nicht jedoch deren Dauer), war hier jedoch dem initialen Sauerstoffbedarf unterlegen. In der Literatur vermuteten prognostischen Parametern wie den D-Dimeren war Copeptin deutlich überlegen. Dies offenbart jedoch eine Limitation unserer Studie, nämlich die in Vergleich zu anderen Publikationen niedrige Rate an LAE. D-Dimere werden zwar nicht nur als Parameter der COVID-typischen Gerinnungsstörung betrachtet, sondern auch als Parameter der allgemeinen Krankheitsschwere, allerdings dienen unsere Daten als Hinweis auf eine Repräsentation insbesondere der Gerinnungsstörung.

Der Nutzen bzgl. Intubationspflichtigkeit im Verlauf konnte statistisch valide nur in der Gruppe aller SARS-CoV-2-positiven Patienten belegt werden, nicht jedoch in einzelnen Subkohorten, in welchen die Fallzahl gering war. Er war dem prognostischen Nutzen der Sauerstoffgabe und von CRP geringfügig unterlegen, den D-Dimeren überlegen. Der Endpunkt Beatmung (NIV, Intubation und ECMO, n=25) erlaubt anhand der Fallzahl eine validere Untersuchung, hier zeigte Copeptin einen signifikanten prognostischen Nutzen, welcher etwa dem des maximal erreichten IL-6 entsprach, welches allerdings kein Frühparameter ist. Den anderen Parametern war Copeptin deutlich überlegen, mit Ausnahme von Körpertemperatur und Sauerstoffgabe, welche bei geringer Fallzahl nicht valide ausgewertet werden konnten.

Der prognostische Nutzen bzgl. Tod (n = 15) war etwa vergleichbar dem des Sauerstoffbedarfs und den anderen Parametern überlegen, die Fallzahl erscheint für eine valide Auswertung jedoch grenzwertig niedrig.

Die fehlende Korrelation von Copeptin mit den Vergleichsparametern spricht für eine gewisse Unabhängigkeit des dargestellten Zusatznutzen von Copeptin.

Die Limitation unserer Daten besteht in dem ungeimpften Patientenkollektiv mit einer unterdurchschnittlichen Rate an LAE, hauptsächlich aus der ersten Coronawelle mit einer sich kaum noch in Umlauf befindlichen originären Virusvariante. Eine laufende Untersuchung zum Nutzen bei teilweise immunisierten Patienten und neuen Virusvarianten wäre wünschenswert.

Bzgl. Pneumonie war der diagnostische Nutzen von Copeptin bei uns sehr fraglich. Insbesondere zeigte sich kein zusätzlicher Nutzen zu einer suffizienten Anamnese. Andere Studien sehen hier

durchaus einen diagnostischen Nutzen von Copeptin, jedoch unter so reichlichen Ausschlußkriterien und in Vergleich zu gesunden Probanden, daß dies womöglich keine reale klinische Situation nachempfindet. Hier liegt die Stärke unserer Studie mit einer Vergleichskohorte, welche unter unterschiedlichsten Erkrankungen unterschiedlichsten Schweregrades litt.

Der von der Literatur geforderte prognostische Nutzen jedoch wird durch unsere Daten bzgl. aller untersuchten Endpunkte vollständig bestätigt. Im Gegensatz zu anderen Studien war der prognostische Wert von Copeptin dem von CRP bei uns jedoch deutlich überlegen. Hier erscheint die bisherige Datenlage nicht gesichert, so daß wir diese ergänzen.

Bzgl. COPD konnten wir nur einen teilweisen Nutzen zeigen. Die Studienlage bietet hier ein unklares Bild, wobei erneut reichlich Ausschlußkriterien angewandt wurden und die Vergleichsgruppen oft aus Gesunden bestanden. Der Vorteil unserer Studie liegt auch hier in dem Vergleich mit Erkrankungen des gleichen anamnestischen Spektrums (Patienten mit Dyspnoe, Lungenerkrankungen) ohne Ausschlußkriterien oder das vorherige Ausklammern von Differenzialdiagnosen und Nebenerkrankungen. Der Nachteil liegt in der geringen Fallzahl, so daß wir weitere Studien unter realen Notaufnahmbedingungen mit größerer Fallzahl als bei uns anregen möchten.

Bzgl. Influenza zeigte sich keinerlei prognostischer oder diagnostischer Nutzen. Zu dieser Fragestellung ergab die Literaturrecherche keine Ergebnisse, so daß wir hierzu Erkenntnisse beitragen können, wenn auch negative. Diese sollten jedoch mittels weiterer Studien gesichert werden. Nahteilig erwies sich der Studienbeginn erst zum Ende der Influenzasaison.

Copeptin zeigt somit in der realen Situation einer Notaufnahme einen Nutzen zu haben trotz des sehr breiten Patientenkollektivs. Obzwar Copeptin ein durch Streß beeinflussbarer Parameter ist, scheint der interindividuell stark unterschiedliche Streßlevel der Patienten seine Aussagekraft hier nicht zu stark einzuschränken.

Die größte Schwäche von Copeptin dürfte jedoch in der schlechten Verfügbarkeit der Messung liegen. Abläufe in der Notaufnahme müssen zu jeder Uhrzeit an jedem Tag und unabhängig vom Patientenaufkommen handhabbar sein. Aktuell ist Copeptin kein etablierter Parameter des Notfalllabors, oft nicht einmal des Zentrallabors einer Klinik. Bei uns beispielsweise ist eine Messung lediglich im endokrinologischen Labor tagsüber und mit relativ hohem manuellen Aufwand möglich. Zudem stellt Copeptin einen unspezifischen Parameter dar, dessen Bewertung klinische

Erfahrung des jeweiligen Arztes voraussetzt. Folgerungen aus ihm zu ziehen in einer Notaufnahme mit vielfältigen Krankheitsbildern erscheint komplexer als bei anderen Laborwerten, die oft eine Fragestellung klarer mit ja, nein oder wahrscheinlich beantworten.

Zusammenfassend liegt die Stärke unserer Auswertung in dem sehr breiten realistischen Patientenkollektiv mit dem damit verbundenen Nachteil von teilweise geringen Fallzahlen bei einigen Erkrankungen oder Endpunkten. Andere Studien unter sehr kontrollierten Bedingungen stellen klarer das Verhalten von Copeptin in genau definierten Situationen dar, was von großem wissenschaftlichen Wert ist. Anhand unserer Ergebnisse kann jedoch unter Umständen die klinische Nutzbarkeit in einer weniger definierten Situation und somit der Nutzen und Sinn einer Einführung von Copeptin in einer Notaufnahme beurteilt werden. Unsere Studie war über einen Beobachtungszeitraum des aktuellen Klinikaufenthaltes angelegt. Somit können wir keinerlei Aussagen über die längerfristige Mortalität treffen.

Copeptin kann Entscheidungen in der Notaufnahme in einem Stadium, in welchem über den Patienten noch wenige Informationen vorliegen, erleichtern, unnötige stationäre Aufnahmen und damit Kosten evtl. reduzieren und die Patientensicherheit erhöhen, wenn auch eine Entlassung trotz für das Beschwerdebild hohem Copeptin kritisch hinterfragt wird. Dieser Nutzen muß gegen die Kosten und Aufwendungen der Bereitstellung eines weiteren Laborwertes abgewogen werden.

Eine vergleichbar angelegte Studie ohne weitgehende Ausschlußkriterien zur Untersuchung des prognostischen Nutzens von Copeptin bzgl. der Langzeitmortalität könnte interessant sein.

# Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Martin Reincke, welcher mir diese Dissertation an seiner Klinik ermöglicht hat und mich hierbei stets unterstützte.

Meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Markus Wörnle danke ich sehr für die gute Betreuung sowie die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens.

Herrn Dr. Martin Bidlingmaier und Frau Rita Schwaiger danke ich für die stetige Hilfsbereitschaft bei meiner Arbeit im endokrinologischen Labor der Ziemssenstraße.

Meinen lieben Eltern Dr. Anne-Dorothee und Dr. Klaus Mandel sowie meinen lieben Großeltern Ursula und Dr. Walter Mandel danke ich in tiefster Verbundenheit für die Korrektur meiner Dissertation und die liebevolle und uneingeschränkte Unterstützung auf meinem Lebensweg.

Auch meiner Freundin danke ich sehr für ihre hilfreiche Unterstützung und Geduld.



## Eidesstattliche Versicherung

Rainer-Christopher Mandel

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

### **Diagnostischer und prognostischer Nutzen von Copeptin in der internistischen Notaufnahme**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 05.06.2023

**Rainer-Christopher Mandel**

## Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt, D., *Grunddaten der Krankenhäuser. 2019. Fachserie 12 Reihe 6.1.1.* 2021.
2. [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/04/PD21\\_194\\_231.html](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/04/PD21_194_231.html). Pressemitteilung Nr. 194 vom 16. April 2021 [cited 2022 26.01].
3. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/172651/umfrage/bedarf-an-pflegekraeften-2025/>. Prognostizierter Bedarf an stationären und ambulanten Pflegekräften\* in Deutschland bis zum Jahr 2035 [cited 2022 26.01].
4. Land, H., et al., *Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor.* Nature, 1982. **295**(5847): p. 299-303.
5. Land, H., et al., *Deduced amino acid sequence from the bovine oxytocin-neurophysin I precursor cDNA.* Nature, 1983. **302**(5906): p. 342-4.
6. Buijs, R.M. and D.F. Swaab, *Immuno-electron microscopical demonstration of vasopressin and oxytocin synapses in the limbic system of the rat.* Cell Tissue Res, 1979. **204**(3): p. 355-65.
7. van Leeuwen, F. and R. Caffé, *Vasopressin-immunoreactive cell bodies in the bed nucleus of the stria terminalis of the rat.* Cell Tissue Res, 1983. **228**(3): p. 525-34.
8. Wacker, D.W., et al., *Expression of early growth response protein 1 in vasopressin neurones of the rat anterior olfactory nucleus following social odour exposure.* The Journal of Physiology, 2010. **588**(23): p. 4705-4717.
9. Acher, R., J. Chauvet, and Y. Rouille, *Dynamic processing of neuropeptides: sequential conformation shaping of neurohypophysial preprohormones during intraneuronal secretory transport.* J Mol Neurosci, 2002. **18**(3): p. 223-8.
10. de Bree, F.M. and J.P. Burbach, *Structure-function relationships of the vasopressin prohormone domains.* Cell Mol Neurobiol, 1998. **18**(2): p. 173-91.
11. Balanescu, S., et al., *Correlation of plasma copeptin and vasopressin concentrations in hypo-, iso-, and hyperosmolar States.* J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(4): p. 1046-52.
12. Morgenthaler, N.G., et al., *Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin.* Clin Chem, 2006. **52**(1): p. 112-9.
13. Jochberger, S., et al., *The vasopressin and copeptin response to infection, severe sepsis, and septic shock.* Crit Care Med, 2009. **37**(2): p. 476-82.
14. Szinnai, G., et al., *Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(10): p. 3973-8.

15. Kovacs, L. and G.L. Robertson, *Syndrome of inappropriate antidiuresis*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1992. **21**(4): p. 859-75.
16. Jochberger, S., et al., *Serum vasopressin concentrations in critically ill patients*. *Crit Care Med*, 2006. **34**(2): p. 293-9.
17. Schrier, R.W., T. Berl, and R.J. Anderson, *Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release*. *Am J Physiol*, 1979. **236**(4): p. F321-32.
18. Wood, C.E. and H.G. Chen, *Acidemia stimulates ACTH, vasopressin, and heart rate responses in fetal sheep*. *Am J Physiol*, 1989. **257**(2 Pt 2): p. R344-9.
19. Schrier, R.W. and W.T. Abraham, *Hormones and hemodynamics in heart failure*. *N Engl J Med*, 1999. **341**(8): p. 577-85.
20. Morgenthaler, N.G., *Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function*. *Congest Heart Fail*, 2010. **16 Suppl 1**: p. S37-44.
21. Bolignano, D., et al., *Copeptin (CTproAVP), a new tool for understanding the role of vasopressin in pathophysiology*. *Clin Chem Lab Med*, 2014. **52**(10): p. 1447-56.
22. Janas, S., et al., *TRPV4 is associated with central rather than nephrogenic osmoregulation*. *Pflugers Arch*, 2016. **468**(9): p. 1595-607.
23. Robertson, G.L., R.L. Shelton, and S. Athar, *The osmoregulation of vasopressin*. *Kidney Int*, 1976. **10**(1): p. 25-37.
24. Treschan, T.A. and J. Peters, *The vasopressin system: physiology and clinical strategies*. *Anesthesiology*, 2006. **105**(3): p. 599-612; quiz 639-40.
25. Nickel, N.P., et al., *Circulating levels of copeptin predict outcome in patients with pulmonary arterial hypertension*. *Respir Res*, 2013. **14**(1): p. 130.
26. Sladek, C.D. and J.R. Kapoor, *Neurotransmitter/neuropeptide interactions in the regulation of neurohypophyseal hormone release*. *Exp Neurol*, 2001. **171**(2): p. 200-9.
27. Dunn, F.L., et al., *The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat*. *J Clin Invest*, 1973. **52**(12): p. 3212-9.
28. Walti, C., J. Siegenthaler, and M. Christ-Crain, *Copeptin levels are independent of ingested nutrient type after standardised meal administration--the CoMEAL study*. *Biomarkers*, 2014. **19**(7): p. 557-62.
29. Vandesande, F. and K. Dierickx, *Identification of the vasopressin producing and of the oxytocin producing neurons in the hypothalamic magnocellular neurosecretory system of the rat*. *Cell Tissue Res*, 1975. **164**(2): p. 153-62.
30. Kasting, N.W., M.F. Mazurek, and J.B. Martin, *Endotoxin increases vasopressin release independently of known physiological stimuli*. *Am J Physiol*, 1985. **248**(4 Pt 1): p. E420-4.

31. Mastorakos, G., et al., *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and stimulation of systemic vasopressin secretion by recombinant interleukin-6 in humans: potential implications for the syndrome of inappropriate vasopressin secretion*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. **79**(4): p. 934-9.
32. Chikanza, I.C., P. Petrou, and G. Chrousos, *Perturbations of arginine vasopressin secretion during inflammatory stress. Pathophysiologic implications*. Ann N Y Acad Sci, 2000. **917**: p. 825-34.
33. Zelazowski, P., et al., *Release of hypothalamic corticotropin-releasing hormone and arginine-vasopressin by interleukin 1 beta and alpha MSH: studies in rats with different susceptibility to inflammatory disease*. Brain Res, 1993. **631**(1): p. 22-6.
34. Gillies, G.E., E.A. Linton, and P.J. Lowry, *Corticotropin releasing activity of the new CRF is potentiated several times by vasopressin*. Nature, 1982. **299**(5881): p. 355-7.
35. Rivier, C. and W. Vale, *Modulation of stress-induced ACTH release by corticotropin-releasing factor, catecholamines and vasopressin*. Nature, 1983. **305**(5932): p. 325-7.
36. Nathanson, M.H., et al., *Mechanisms of subcellular cytosolic Ca<sup>2+</sup> signaling evoked by stimulation of the vasopressin V1a receptor*. J Biol Chem, 1992. **267**(32): p. 23282-9.
37. Szczepanska-Sadowska, E., K. Czarzasta, and A. Cudnoch-Jedrzejewska, *Dysregulation of the Renin-Angiotensin System and the Vasopressinergic System Interactions in Cardiovascular Disorders*. Curr Hypertens Rep, 2018. **20**(3): p. 19.
38. Koshimizu, T.A., et al., *Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems*. Physiol Rev, 2012. **92**(4): p. 1813-64.
39. Hems, D.A., L.M. Rodrigues, and P.D. Whitton, *Rapid stimulation by vasopressin, oxytocin and angiotensin II of glycogen degradation in hepatocyte suspensions*. Biochem J, 1978. **172**(2): p. 311-7.
40. Whitton, P.D., L.M. Rodrigues, and D.A. Hems, *Stimulation by vasopressin, angiotensin and oxytocin of gluconeogenesis in hepatocyte suspensions*. Biochem J, 1978. **176**(3): p. 893-8.
41. Taveau, C., et al., *Vasopressin and hydration play a major role in the development of glucose intolerance and hepatic steatosis in obese rats*. Diabetologia, 2015. **58**(5): p. 1081-90.
42. Wun, T., *Vasopressin and platelets: a concise review*. Platelets, 1997. **8**(1): p. 15-22.
43. Preibisz, J.J., et al., *Plasma and platelet vasopressin in essential hypertension and congestive heart failure*. Hypertension, 1983. **5**(2 Pt 2): p. I129-38.
44. Kluge, M., et al., *Improved extraction procedure and RIA for determination of arginine<sup>8</sup>-vasopressin in plasma: role of premeasurement sample treatment and reference values in children*. Clin Chem, 1999. **45**(1): p. 98-103.

45. Oikawa, R., et al., *Vasopressin V1A receptor enhances baroreflex via the central component of the reflex arc*. Eur J Pharmacol, 2007. **558**(1-3): p. 144-50.
46. Birumachi, J., et al., *Impaired arginine-vasopressin-induced aldosterone release from adrenal gland cells in mice lacking the vasopressin V1A receptor*. Eur J Pharmacol, 2007. **566**(1-3): p. 226-30.
47. Abu-Basha, E.A., S. Yibchok-Anun, and W.H. Hsu, *Glucose dependency of arginine vasopressin-induced insulin and glucagon release from the perfused rat pancreas*. Metabolism, 2002. **51**(9): p. 1184-90.
48. Holmes, C.L., D.W. Landry, and J.T. Granton, *Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1--receptor physiology*. Crit Care, 2003. **7**(6): p. 427-34.
49. Gonzalez, A.A., et al., *Vasopressin/V2 receptor stimulates renin synthesis in the collecting duct*. Am J Physiol Renal Physiol, 2016. **310**(4): p. F284-93.
50. Alfaidy, N., et al., *Vasopressin potentiates mineralocorticoid selectivity by stimulating 11 beta hydroxysteroid deshydrogenase in rat collecting duct*. The Journal of Clinical Investigation, 1997. **100**(10): p. 2437-2442.
51. Friedman, S.M., *Additive effects of aldosterone with vasopressin or angiotensin*. Hypertension, 1984. **6**(2 Pt 1): p. 242-8.
52. Ahmed, A.B., et al., *Increased plasma arginine vasopressin in clinical adrenocortical insufficiency and its inhibition by glucosteroids*. J Clin Invest, 1967. **46**(1): p. 111-23.
53. Gonzalez, C.B., V.L. Herrera, and N. Ruiz-Opazo, *Renal immunocytochemical distribution and pharmacological properties of the dual angiotensin II/AVP receptor*. Hypertension, 1997. **29**(4): p. 957-61.
54. Katan, M. and M. Christ-Crain, *The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness*. Swiss Med Wkly, 2010. **140**: p. w13101.
55. Haque, M., et al., *Localisation of 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 in Mineralocorticoid Receptor Expressing Magnocellular Neurosecretory Neurones of the Rat Supraoptic and Paraventricular Nuclei*. Journal of Neuroendocrinology, 2015. **27**(11): p. 835-849.
56. Jansen, A.S., M.W. Wessendorf, and A.D. Loewy, *Transneuronal labeling of CNS neuropeptide and monoamine neurons after pseudorabies virus injections into the stellate ganglion*. Brain Res, 1995. **683**(1): p. 1-24.
57. Loń, S., E. Szczepańska-Sadowska, and M. Szczypaczewska, *Evidence that centrally released arginine vasopressin is involved in central pressor action of angiotensin II*. Am J Physiol, 1996. **270**(1 Pt 2): p. H167-73.
58. Nasimi, A. and M. Kafami, *Vasopressin and sympathetic system mediate the cardiovascular effects of the angiotensin II in the bed nucleus of the stria terminalis in rat*. Neurosci Res, 2016. **108**: p. 34-9.

59. Saad, W.A., et al., *Interaction between supraoptic nucleus and septal area in the control of water, sodium intake and arterial blood pressure induced by injection of angiotensin II*. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2004. **77**(4): p. 667-674.
60. Szczepańska-Sadowska, E., et al., *Increased pressor function of central vasopressinergic system in hypertensive renin transgenic rats*. *J Hypertens*, 1998. **16**(10): p. 1505-14.
61. Takahashi, K., et al., *Expression of (pro)renin receptor in the human brain and pituitary, and co-localisation with arginine vasopressin and oxytocin in the hypothalamus*. *J Neuroendocrinol*, 2010. **22**(5): p. 453-9.
62. Ren, L., X. Lu, and A.H.J. Danser, *Revisiting the Brain Renin-Angiotensin System-Focus on Novel Therapies*. *Curr Hypertens Rep*, 2019. **21**(4): p. 28.
63. Aoyagi, T., et al., *Vasopressin regulates the renin-angiotensin-aldosterone system via V1a receptors in macula densa cells*. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008. **295**(1): p. F100-7.
64. Fan, Y.H., et al., *Arginine vasopressin increases iNOS-NO system activity in cardiac fibroblasts through NF-kappaB activation and its relation with myocardial fibrosis*. *Life Sci*, 2007. **81**(4): p. 327-35.
65. Niu, X., et al., *Effects of Angiotensin-(1-7) on the Proliferation and Collagen Synthesis of Arginine Vasopressin-stimulated Rat Cardiac Fibroblasts: Role of Mas Receptor-Calcineurin-NF-κB Signaling Pathway*. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2014. **64**(6): p. 536-542.
66. Baumann, G. and J.F. Dingman, *Distribution, blood transport, and degradation of antidiuretic hormone in man*. *J Clin Invest*, 1976. **57**(5): p. 1109-16.
67. Struck, J., N.G. Morgenthaler, and A. Bergmann, *Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients*. *Peptides*, 2005. **26**(12): p. 2500-4.
68. Robertson, G.L., et al., *Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma*. *J Clin Invest*, 1973. **52**(9): p. 2340-52.
69. Christ-Crain, M. and W. Fenske, *Copeptin in the diagnosis of vasopressin-dependent disorders of fluid homeostasis*. *Nat Rev Endocrinol*, 2016. **12**(3): p. 168-76.
70. Dobsa, L. and K.C. Edozien, *Copeptin and its potential role in diagnosis and prognosis of various diseases*. *Biochem Med (Zagreb)*, 2013. **23**(2): p. 172-90.
71. Bhandari, S.S., et al., *Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals*. *Clin Sci (Lond)*, 2009. **116**(3): p. 257-63.
72. Darzy, K.H., et al., *Circadian secretion pattern of copeptin, the C-terminal vasopressin precursor fragment*. *Clin Chem*, 2010. **56**(7): p. 1190-1.

73. Puder, J.J., et al., *Menstrual cycle symptoms are associated with changes in low-grade inflammation*. Eur J Clin Invest, 2006. **36**(1): p. 58-64.
74. Thomsen, C.F., et al., *Association of copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin secretion, with insulin resistance: Influence of adolescence and psychological stress*. Peptides, 2019. **115**: p. 8-14.
75. B·R·A·H·M·S, *Copeptin proAVP KRYPTOR*. Gebrauchsanweisung. 2019.
76. Katan, M., et al., *Anterior and posterior pituitary function testing with simultaneous insulin tolerance test and a novel copeptin assay*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(7): p. 2640-3.
77. Hoorn, E.J., et al., *Hyponatraemia in imported malaria: the pathophysiological role of vasopressin*. Malar J, 2012. **11**: p. 26.
78. Nagy, G., et al., *The glycopeptide moiety of vasopressin-neurophysin precursor is neurohypophysial prolactin releasing factor*. Biochem Biophys Res Commun, 1988. **151**(1): p. 524-9.
79. Hyde, J.F., W.G. North, and N. Ben-Jonathan, *The vasopressin-associated glycopeptide is not a prolactin-releasing factor: studies with lactating Brattleboro rats*. Endocrinology, 1989. **125**(1): p. 35-40.
80. Barat, C., L. Simpson, and E. Breslow, *Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus*. Biochemistry, 2004. **43**(25): p. 8191-203.
81. Parodi, A.J., *Protein glycosylation and its role in protein folding*. Annu Rev Biochem, 2000. **69**: p. 69-93.
82. Schrag, J.D., et al., *Lectin control of protein folding and sorting in the secretory pathway*. Trends Biochem Sci, 2003. **28**(1): p. 49-57.
83. Latronico, N. and C.A. Castioni, *Copeptin in critical illness*. Clin Chem Lab Med, 2014. **52**(10): p. 1391-3.
84. Yilman, M., A.K. Erenler, and A. Baydin, *Copeptin: a diagnostic factor for critical patients*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015. **19**(16): p. 3030-6.
85. Potocki, M., et al., *Copeptin and risk stratification in patients with acute dyspnea*. Crit Care, 2010. **14**(6): p. R213.
86. Roussel, R., et al., *Comparison between copeptin and vasopressin in a population from the community and in people with chronic kidney disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(12): p. 4656-63.
87. Ludwig, M. and J. Stern, *Multiple signalling modalities mediated by dendritic exocytosis of oxytocin and vasopressin*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2015. **370**(1672).

88. Itoi, K., et al., *Regulatory mechanisms of corticotropin-releasing hormone and vasopressin gene expression in the hypothalamus*. Journal of neuroendocrinology, 2004. **16**(4): p. 348-355.
89. Clermont, G., et al., *Systemic free radical activation is a major event involved in myocardial oxidative stress related to cardiopulmonary bypass*. Anesthesiology, 2002. **96**(1): p. 80-7.
90. Katan, M., et al., *Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level*. Neuroendocrinology Letters, 2008. **29**(3): p. 341-346.
91. Colson, P.H., et al., *Post cardiac surgery vasoplegia is associated with high preoperative copeptin plasma concentration*. Crit Care, 2011. **15**(5): p. R255.
92. Chen, J.M., et al., *Vasopressin deficiency and pressor hypersensitivity in hemodynamically unstable organ donors*. Circulation, 1999. **100**(19 Suppl): p. Ii244-6.
93. Schlapbach, L.J., et al., *Copeptin concentration in cord blood in infants with early-onset sepsis, chorioamnionitis and perinatal asphyxia*. BMC Pediatr, 2011. **11**: p. 38.
94. Coelho, R., et al., *Serum copeptin in children exposed to maltreatment*. Psychiatry Clin Neurosci, 2016. **70**(10): p. 434-441.
95. Atescelik, M., et al., *The Relationship between Ghrelin and Copeptin Levels, and Anxiety and Depression Levels in Suicide Attempts*. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2017. **15**(3): p. 256-260.
96. Urwyler, S.A., et al., *Copeptin as a stress marker prior and after a written examination-the CoEXAM study*. Stress, 2015. **18**(1): p. 134-7.
97. Demiralay, C., et al., *Copeptin - A potential endocrine surrogate marker of CCK-4-induced panic symptoms?* Psychoneuroendocrinology, 2017. **76**: p. 14-18.
98. McEwen, B.S., *Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain*. Physiol Rev, 2007. **87**(3): p. 873-904.
99. Volpi, S., C. Rabadan-Diehl, and G. Aguilera, *Vasopressinergic regulation of the hypothalamic pituitary adrenal axis and stress adaptation*. Stress, 2004. **7**(2): p. 75-83.
100. Montain, S.J., et al., *Aldosterone and vasopressin responses in the heat: hydration level and exercise intensity effects*. Med Sci Sports Exerc, 1997. **29**(5): p. 661-8.
101. Hew-Butler, T., et al., *Acute changes in endocrine and fluid balance markers during high-intensity, steady-state, and prolonged endurance running: unexpected increases in oxytocin and brain natriuretic peptide during exercise*. European journal of endocrinology, 2008. **159**(6): p. 729.
102. Freund, B.J., et al., *Hormonal, electrolyte, and renal responses to exercise are intensity dependent*. J Appl Physiol (1985), 1991. **70**(2): p. 900-6.

103. Maresh, C.M., et al., *Effect of hydration status on thirst, drinking, and related hormonal responses during low-intensity exercise in the heat.* J Appl Physiol (1985), 2004. **97**(1): p. 39-44.
104. Wade, C.E. and J.R. Claybaugh, *Plasma renin activity, vasopressin concentration, and urinary excretory responses to exercise in men.* J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol, 1980. **49**(6): p. 930-6.
105. Roy, B.D., H.J. Green, and M. Burnett, *Prolonged exercise following diuretic-induced hypohydration effects on fluid and electrolyte hormones.* Horm Metab Res, 2001. **33**(9): p. 540-7.
106. Inder, W.J., et al., *Prolonged exercise increases peripheral plasma ACTH, CRH, and AVP in male athletes.* J Appl Physiol (1985), 1998. **85**(3): p. 835-41.
107. Hew-Butler, T., et al., *Changes in copeptin and bioactive vasopressin in runners with and without hyponatremia.* Clin J Sport Med, 2011. **21**(3): p. 211-7.
108. Zurek, M., et al., *Midregional pro-adrenomedullin and copeptin: exercise kinetics and association with the cardiopulmonary exercise response in comparison to B-type natriuretic peptide.* Eur J Appl Physiol, 2014. **114**(4): p. 815-24.
109. Maeder, M.T., et al., *Copeptin response to clinical maximal exercise tests.* Clin Chem, 2010. **56**(4): p. 674-6.
110. Lippi, G., et al., *Serum copeptin and midregion proadrenomedullin (MR-proADM) after an ultramarathon.* J Clin Lab Anal, 2015. **29**(1): p. 15-20.
111. Aakre, K.M., et al., *The copeptin response after physical activity is not associated with cardiac biomarkers or asymptomatic coronary artery disease: The North Sea Race Endurance Exercise Study (NEEDED) 2013.* Clinical Biochemistry, 2018. **52**: p. 8-12.
112. Krogh, J., et al., *Copeptin during rest and exercise in major depression.* J Affect Disord, 2013. **151**(1): p. 284-90.
113. Staub, D., et al., *Use of copeptin in the detection of myocardial ischemia.* Clin Chim Acta, 2009. **399**(1-2): p. 69-73.
114. Stacey, M.J., et al., *Heat acclimatization blunts copeptin responses to hypertonicity from dehydrating exercise in humans.* Physiol Rep, 2018. **6**(18): p. e13851.
115. Stacey, M.J., et al., *Copeptin reflects physiological strain during thermal stress.* European journal of applied physiology, 2018. **118**(1): p. 75-84.
116. Hew-Butler, T., *Arginine vasopressin, fluid balance and exercise: is exercise-associated hyponatraemia a disorder of arginine vasopressin secretion?* Sports Med, 2010. **40**(6): p. 459-79.
117. Schrier, R.W. and J.P. Goldberg, *The physiology of vasopressin release and the pathogenesis of impaired water excretion in adrenal, thyroid, and edematous disorders.* Yale J Biol Med, 1980. **53**(6): p. 525-41.

118. Popovic, M., et al., *Exercise upregulates copeptin levels which is not regulated by interleukin-1*. PLoS One, 2019. **14**(5): p. e0217800.
119. Moldoveanu, A.I., R.J. Shephard, and P.N. Shek, *Exercise elevates plasma levels but not gene expression of IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  in blood mononuclear cells*. Journal of Applied Physiology, 2000. **89**(4): p. 1499-1504.
120. Shephard, R.J., S. Rhind, and P.N. Shek, *Exercise and training: influences on cytotoxicity, interleukin-1, interleukin-2 and receptor structures*. Int J Sports Med, 1994. **15 Suppl 3**: p. S154-66.
121. Cannon, J.G. and M.J. Kluger, *Endogenous pyrogen activity in human plasma after exercise*. Science, 1983. **220**(4597): p. 617-9.
122. Watanobe, H. and K. Takebe, *Intrahypothalamic perfusion with interleukin-1-beta stimulates the local release of corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin and the plasma adrenocorticotropin in freely moving rats: a comparative perfusion of the paraventricular nucleus and the median eminence*. Neuroendocrinology, 1993. **57**(4): p. 593-9.
123. Nakatsuru, K., et al., *Interleukin-1 (IL-1) stimulates arginine vasopressin (AVP) release from superfused rat hypothalamo-neurohypophyseal complexes independently of cholinergic mechanism*. Brain Res, 1991. **554**(1-2): p. 38-45.
124. Raber, J., et al., *IL-1 beta potentiates the acetylcholine-induced release of vasopressin from the hypothalamus in vitro, but not from the amygdala*. Neuroendocrinology, 1994. **59**(3): p. 208-17.
125. Coiro, V., et al., *Inhibitory effect of dexamethasone on arginine-vasopressin release induced by physical exercise in man*. J Investig Med, 2011. **59**(3): p. 599-601.
126. Iversen, K., et al., *Risk stratification in emergency patients by copeptin*. BMC Med, 2014. **12**: p. 80.
127. Nickel, C.H., et al., *Copeptin and peroxiredoxin-4 independently predict mortality in patients with nonspecific complaints presenting to the emergency department*. Acad Emerg Med, 2011. **18**(8): p. 851-9.
128. 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.
129. Vetrone, F., et al., *Copeptin decrease from admission to discharge has favorable prognostic value for 90-day events in patients admitted with dyspnea*. Clin Chem Lab Med, 2014. **52**(10): p. 1457-64.
130. Winther, J.A., et al., *Prognostic and diagnostic significance of copeptin in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and acute heart failure: data from the ACE 2 study*. Respiratory research, 2017. **18**(1): p. 184.

131. Stallone, F., et al., *Prevalence, characteristics and outcome of non-cardiac chest pain and elevated copeptin levels*. *Heart*, 2014. **100**(21): p. 1708-14.
132. Möckel, M., *Biomarker in der Diagnostik kardiovaskulärer Notfälle*. *Der Internist*, 2019. **60**(6): p. 564-570.
133. Mockel, M., et al., *Chief complaints in medical emergencies: do they relate to underlying disease and outcome? The Charité Emergency Medicine Study (CHARITEM)*. *Eur J Emerg Med*, 2013. **20**(2): p. 103-8.
134. Fanaroff, A.C., et al., *Does this patient with chest pain have acute coronary syndrome?: the rational clinical examination systematic review*. *Jama*, 2015. **314**(18): p. 1955-1965.
135. Keller, T., et al., *Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction*. *Jama*, 2011. **306**(24): p. 2684-93.
136. Reichlin, T., et al., *One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T*. *Arch Intern Med*, 2012. **172**(16): p. 1211-8.
137. Hammarsten, O. *Small changes in cardiac troponin levels are common in patients with myocardial infarction: diagnostic implications*. in *Conference Papers in Medicine*. 2013. Hindawi.
138. 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.
139. Haaf, P., et al., *High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease*. *Circulation*, 2012. **126**(1): p. 31-40.
140. Rubini Giménez, M., et al., *Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin*. *Int J Cardiol*, 2013. **168**(4): p. 3896-901.
141. Freiherr von Recum, J., *Akutdiagnostik im notfallmedizinischen Kontext: Die Bedeutung und Anwendbarkeit von Multimarkerstrategien und Point-of-Care Diagnostik zur schnellen Behandlung akuter kardiovaskulärer Erkrankungen in der Notaufnahme*. 2020.
142. Collet, J.-P., et al., *2020 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 in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. *European Heart Journal*, 2020.
143. Lee, K.K., et al., *Prevalence, Determinants, and Clinical Associations of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients Attending Emergency Departments*. *Am J Med*, 2019. **132**(1): p. 110.e8-110.e21.
144. Riedlinger, D., et al., *High-sensitivity cardiac troponin T for diagnosis of NSTEMI in the elderly emergency department patient: a clinical cohort study*. *Biomarkers*, 2018. **23**(6): p. 551-557.

145. Slagman, A., et al., *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. **230**: p. 454-460.
146. Bandstein, N., et al., *Survival and resource utilization in patients with chest pain evaluated with cardiac troponin T compared with high-sensitivity cardiac troponin T*. Int J Cardiol, 2017. **245**: p. 43-48.
147. Nejatian, A., et al., *Outcomes in Patients With Chest Pain Discharged After Evaluation Using a High-Sensitivity Troponin T Assay*. J Am Coll Cardiol, 2017. **69**(21): p. 2622-2630.
148. Yalta, K., et al., *Copeptin and cardiovascular disease: a review of a novel neurohormone*. Int J Cardiol, 2013. **167**(5): p. 1750-9.
149. Keller, T., et al., *Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction*. Journal of the American College of Cardiology, 2010. **55**(19): p. 2096-2106.
150. Reichlin, T., et al., *Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(1): p. 60-8.
151. Slagman, A., et al., *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.
152. Jochberger, S., et al., *Copeptin and arginine vasopressin concentrations in critically ill patients*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(11): p. 4381-6.
153. Gu, Y.L., et al., *Comparison of the temporal release pattern of copeptin with conventional biomarkers in acute myocardial infarction*. Clin Res Cardiol, 2011. **100**(12): p. 1069-76.
154. Khan, S.Q., et al., *C-terminal proVasopressin (Copeptin) as a Novel and Prognostic Marker In Acute Myocardial Infarction-The Leicester Acute Myocardial infarction Peptide (LAMP) Study*. 2006, Am Heart Assoc.
155. Charles, C.J., et al., *Hypothalamo-pituitary-adrenal axis response to coronary artery embolization: an ovine model of acute myocardial infarction*. J Endocrinol, 1997. **152**(3): p. 489-93.
156. Holm, J., et al., *Copeptin Release in Cardiac Surgery-A New Biomarker to Identify Risk Patients?* J Cardiothorac Vasc Anesth, 2018. **32**(1): p. 245-250.
157. Philbin, D.M., et al., *Antidiuretic hormone levels during cardiopulmonary bypass*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1977. **73**(1): p. 145-8.
158. Woods, W.G., M.L. Forsling, and L.P. Le Quesne, *Plasma arginine vasopressin levels and arterial pressure during open heart surgery*. Br J Surg, 1989. **76**(1): p. 29-32.

159. Jochberger, S., et al., *The vasopressin and copeptin response in patients with vasodilatory shock after cardiac surgery: a prospective, controlled study*. Intensive Care Med, 2009. **35**(3): p. 489-97.
160. Liebetrau, C., et al., *Release kinetics of copeptin in patients undergoing transcatheter ablation of septal hypertrophy*. Clin Chem, 2013. **59**(3): p. 566-9.
161. Charitakis, E., H. Walfridsson, and U. Alehagen, *Short-Term Influence of Radiofrequency Ablation on NT-proBNP, MR-proANP, Copeptin, and MR-proADM in Patients With Atrial Fibrillation: Data From the Observational SMURF Study*. J Am Heart Assoc, 2016. **5**(9).
162. Seiler, J., et al., *The effect of open-irrigated radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation on left atrial pressure and B-type natriuretic peptide*. Pacing Clin Electrophysiol, 2014. **37**(5): p. 616-23.
163. Maisel, A., et al., *Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial Infarction)*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(2): p. 150-160.
164. Möckel, M., *Copeptin adds to high-sensitivity troponin T in rapid rule out of acute myocardial infarction*. Clin Chem, 2012. **58**(1): p. 306-7; author reply 309-11.
165. Ray, P., et al., *Combined copeptin and troponin to rule out myocardial infarction in patients with chest pain and a history of coronary artery disease*. Am J Emerg Med, 2012. **30**(3): p. 440-8.
166. Giannitsis, E., et al., *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*. Clinical chemistry, 2011. **57**(10): p. 1452-1455.
167. Reiter, M., et al., *Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays*. Eur Heart J, 2011. **32**(11): p. 1379-89.
168. Reichlin, T., et al., *Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays*. N Engl J Med, 2009. **361**(9): p. 858-67.
169. Raskovalova, T., et al., *Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis*. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2014. **3**(1): p. 18-27.
170. Lipinski, M.J., et al., *A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction*. Am J Cardiol, 2014. **113**(9): p. 1581-91.
171. Meune, C., et al., *Combination of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T assay in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study*. Arch Cardiovasc Dis, 2011. **104**(1): p. 4-10.

172. Thygesen, K., et al., *How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care*. Eur Heart J, 2012. **33**(18): p. 2252-7.
173. Collinson, P., D. Gaze, and S. Goodacre, *Comparison of contemporary troponin assays with the novel biomarkers, heart fatty acid binding protein and copeptin, for the early confirmation or exclusion of myocardial infarction in patients presenting to the emergency department with chest pain*. Heart, 2014. **100**(2): p. 140-5.
174. Möckel, M., et al., *[Fast diagnostics in the emergency department: Laboratory testing - what we need and what we don't]*. Dtsch Med Wochenschr, 2016. **141**(5): p. 322-8.
175. Wildi, K., et al., *Incremental value of copeptin to highly sensitive cardiac Troponin I for rapid rule-out of myocardial infarction*. International Journal of Cardiology, 2015. **190**: p. 170-176.
176. Afzali, D., et al., *Impact of copeptin on diagnosis, risk stratification, and intermediate-term prognosis of acute coronary syndromes*. Clin Res Cardiol, 2013. **102**(10): p. 755-63.
177. Karakas, M., et al., *Copeptin does not add diagnostic information to high-sensitivity troponin T in low- to intermediate-risk patients with acute chest pain: results from the rule out myocardial infarction by computed tomography (ROMICAT) study*. Clin Chem, 2011. **57**(8): p. 1137-45.
178. Llorens, P., et al., *The utility of copeptin in the emergency department for non-ST-elevation myocardial infarction rapid rule out: COPED-MIRRO study*. Eur J Emerg Med, 2014. **21**(3): p. 220-9.
179. Eggers, K.M., et al., *High-sensitive cardiac troponin T and its relations to cardiovascular risk factors, morbidity, and mortality in elderly men*. Am Heart J, 2013. **166**(3): p. 541-8.
180. Marston, N.A., et al., *Serial sampling of copeptin levels improves diagnosis and risk stratification in patients presenting with chest pain: results from the CHOPIN trial*. Emerg Med J, 2016. **33**(1): p. 23-9.
181. Potocki, M., et al., *Diagnostic and prognostic impact of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T in patients with pre-existing coronary artery disease and suspected acute myocardial infarction*. Heart, 2012. **98**(7): p. 558-565.
182. Chen, X., et al., *The secretion patterns and roles of cardiac and circulating arginine vasopressin during the development of heart failure*. Neuropeptides, 2015. **51**: p. 63-73.
183. Mueller, C., et al., *Use of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction*. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2018. **7**(6): p. 570-576.
184. O'Malley, R.G., et al., *Prognostic performance of multiple biomarkers in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: analysis from the MERLIN-TIMI 36 trial (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36)*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(16): p. 1644-53.

185. Tasevska, I., et al., *Copeptin predicts coronary artery disease cardiovascular and total mortality*. Heart, 2016. **102**(2): p. 127-32.
186. Möckel, M., 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*. European heart journal, 2015. **36**(6): p. 369-376.
187. Vafaie, M., et al., *Prognostic Value of Undetectable hs Troponin T in Suspected Acute Coronary Syndrome*. Am J Med, 2016. **129**(3): p. 274-82.e2.
188. Morawiec, B., et al., *Copeptin as a prognostic marker in acute chest pain and suspected acute coronary syndrome*. Disease markers, 2018. **2018**.
189. Searle, J., et al., *Biomarkers in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention*. Minerva Cardioangiol, 2011. **59**(3): p. 203-23.
190. Mueller, C., *Biomarkers and acute coronary syndromes: an update*. Eur Heart J, 2014. **35**(9): p. 552-6.
191. Möckel, M. and J. Searle, *Copeptin-marker of acute myocardial infarction*. Curr Atheroscler Rep, 2014. **16**(7): p. 421.
192. Goldsmith, S.R., *Vasopressin as vasopressor*. Am J Med, 1987. **82**(6): p. 1213-9.
193. Fukuzawa, J., T. Haneda, and K. Kikuchi, *Arginine vasopressin increases the rate of protein synthesis in isolated perfused adult rat heart via the V1 receptor*. Mol Cell Biochem, 1999. **195**(1-2): p. 93-8.
194. Kelly, D., et al., *C-terminal provasopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling, and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction*. J Card Fail, 2008. **14**(9): p. 739-45.
195. Iravanian, S. and S.C. Dudley, Jr., *The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and cardiac arrhythmias*. Heart Rhythm, 2008. **5**(6 Suppl): p. S12-7.
196. Massa, M., et al., *Increased circulating hematopoietic and endothelial progenitor cells in the early phase of acute myocardial infarction*. Blood, 2005. **105**(1): p. 199-206.
197. Berezin, A.E., *Up-to-date clinical approaches of biomarkers' use in heart failure*. Biomed Res Ther, 2017. **4**(6): p. 1341-1370.
198. Gheorghide, M., et al., *Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial*. Jama, 2004. **291**(16): p. 1963-71.
199. Abraham, W.T., et al., *Aquaretic effect of lixivaptan, an oral, non-peptide, selective V2 receptor vasopressin antagonist, in New York Heart Association functional class II and III chronic heart failure patients*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(8): p. 1615-21.
200. Stoiser, B., et al., *Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure*. Eur J Clin Invest, 2006. **36**(11): p. 771-8.

201. Gegenhuber, A., et al., *Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure*. J Card Fail, 2007. **13**(1): p. 42-9.
202. Pozsonyi, Z., et al., *Copeptin (C-terminal pro arginine-vasopressin) is an independent long-term prognostic marker in heart failure with reduced ejection fraction*. Heart Lung Circ, 2015. **24**(4): p. 359-67.
203. Giannopoulos, G., et al., *Copeptin as a biomarker in cardiac disease*. Curr Top Med Chem, 2013. **13**(2): p. 231-40.
204. Schurtz, G., et al., *Copeptin in acute coronary syndromes and heart failure management: State of the art and future directions*. Arch Cardiovasc Dis, 2015. **108**(6-7): p. 398-407.
205. Alehagen, U., et al., *Association of copeptin and N-terminal proBNP concentrations with risk of cardiovascular death in older patients with symptoms of heart failure*. Jama, 2011. **305**(20): p. 2088-95.
206. Balling, L. and F. Gustafsson, *Copeptin as a biomarker in heart failure*. Biomark Med, 2014. **8**(6): p. 841-54.
207. Voors, A.A., et al., *C-terminal provasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study*. European heart journal, 2009. **30**(10): p. 1187-1194.
208. Peacock, W.F., et al., *Short-term mortality risk in emergency department acute heart failure*. Acad Emerg Med, 2011. **18**(9): p. 947-58.
209. Maisel, A., et al., *Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study*. Circulation: Heart Failure, 2011. **4**(5): p. 613-620.
210. Neuhold, S., et al., *Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(4): p. 266-72.
211. Zhong, Y., et al., *Copeptin in heart failure: Review and meta-analysis*. Clin Chim Acta, 2017. **475**: p. 36-43.
212. Gul, E., et al., *The Diagnostic Role of Adiponectin in Pulmonary Embolism*. Biomed Res Int, 2016. **2016**: p. 6121056.
213. Stein, P.D., et al., *Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism*. N Engl J Med, 2006. **354**(22): p. 2317-27.
214. Nickel, C.H., et al., *Risk stratification using D-dimers in patients presenting to the emergency department with nonspecific complaints*. Eur J Intern Med, 2016. **31**: p. 20-4.
215. Hellenkamp, K., et al., *Risk stratification of normotensive pulmonary embolism: prognostic impact of copeptin*. Eur Respir J, 2015. **46**(6): p. 1701-10.

216. Wyzgał, A., et al., *Plasma copeptin for short term risk stratification in acute pulmonary embolism*. J Thromb Thrombolysis, 2016. **41**(4): p. 563-8.
217. Giannitsis, E. and H.A. Katus, *Biomarkers for Clinical Decision-Making in the Management of Pulmonary Embolism*. Clin Chem, 2017. **63**(1): p. 91-100.
218. Lankhaar, J.W., et al., *Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006. **291**(4): p. H1731-7.
219. Katus, H. and E. Giannitsis, *Biomarker in cardiology*. Clinical Research in Cardiology, 2018. **107**(2): p. 10-15.
220. Ozturk, N., et al., *The Evaluation of Serum Copeptin Levels and Some Commonly Seen Thrombophilic Mutation Prevalence in Acute Pulmonary Embolism*. Biochem Genet, 2016. **54**(3): p. 306-312.
221. Parlak, E.S., et al., *Serum copeptin level may not play an important role in acute pulmonary embolism*. 2018.
222. Ghahnavieh, A.A., et al., *Diagnostic Value of Copeptin in Patients with Suspected Pulmonary Embolism in Emergency Departments*. Tanaffos, 2019. **18**(3): p. 262.
223. Kalkan, A.K., et al., *The diagnostic value of serum copeptin levels in an acute pulmonary embolism*. Cardiol J, 2016. **23**(1): p. 42-50.
224. Meyer, G., et al., *Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism*. N Engl J Med, 2014. **370**(15): p. 1402-11.
225. Konstantinides, S.V., et al., *2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism*. Eur Heart J, 2014. **35**(43): p. 3033-69, 3069a-3069k.
226. Lauque, D., et al., *Predictive value of the heart-type fatty acid-binding protein and the Pulmonary Embolism Severity Index in patients with acute pulmonary embolism in the emergency department*. Acad Emerg Med, 2014. **21**(10): p. 1143-50.
227. Jaff, M.R., et al., *Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association*. Circulation, 2011. **123**(16): p. 1788-830.
228. Dellas, C., et al., *Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(19): p. 2150-7.
229. Qin, J., et al., *A panel of microRNAs as a new biomarkers for the detection of deep vein thrombosis*. J Thromb Thrombolysis, 2015. **39**(2): p. 215-21.
230. Xiao, J., et al., *MicroRNA-134 as a potential plasma biomarker for the diagnosis of acute pulmonary embolism*. J Transl Med, 2011. **9**: p. 159.

231. Zhou, X., et al., *MiR-28-3p as a potential plasma marker in diagnosis of pulmonary embolism*. Thromb Res, 2016. **138**: p. 91-95.
232. Kessler, T., et al., *Serum microRNA-1233 is a specific biomarker for diagnosing acute pulmonary embolism*. J Transl Med, 2016. **14**(1): p. 120.
233. Wood, K.E., *Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism*. Chest, 2002. **121**(3): p. 877-905.
234. Lankeit, M., et al., *Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism*. Eur Heart J, 2010. **31**(15): p. 1836-44.
235. Lankeit, M., et al., *Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study*. Circulation, 2011. **124**(24): p. 2716-2724.
236. Lankeit, M., et al., *Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism*. Eur Respir J, 2014. **43**(6): p. 1669-77.
237. Goldsmith, S.R. and M. Gheorghiade, *Vasopressin antagonism in heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(10): p. 1785-91.
238. Hellenkamp, K., et al., *Risk stratification of normotensive pulmonary embolism based on the sPESI - Does it work for all patients?* Int J Cardiol, 2015. **197**: p. 162-3.
239. Bova, C., et al., *Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism*. Eur Respir J, 2014. **44**(3): p. 694-703.
240. Hellenkamp, K., et al., *Prognostic impact of copeptin in pulmonary embolism: a multicentre validation study*. Eur Respir J, 2018. **51**(4).
241. Deveci, F., et al., *Prognostic value of copeptin in patients with acute pulmonary thromboembolism*. Clin Respir J, 2019. **13**(10): p. 630-636.
242. Maeder, M.T., et al., *Biomarkers and peak oxygen uptake in patients with chronic lung disease*. Respiration, 2010. **80**(6): p. 543-52.
243. du Souich, P., et al., *Effect of moderate hypoxemia on atrial natriuretic factor and arginine vasopressin in normal man*. Biochem Biophys Res Commun, 1987. **148**(3): p. 906-12.
244. Sameshima, H., et al., *Vasopressin and catecholamine responses to 24-hour, steady-state hypoxemia in fetal goats*. J Matern Fetal Med, 1996. **5**(5): p. 262-7.
245. Akagi, K., E.T. Berdusco, and J.R. Challis, *Cortisol inhibits ACTH but not the AVP response to hypoxaemia in fetal lambs at days 123-128 of gestation*. J Dev Physiol, 1990. **14**(6): p. 319-24.

246. Akagi, K. and J.R. Challis, *Relationship between blood gas values and hormonal response to acute hypoxemia in fetal sheep*. *Gynecol Obstet Invest*, 1990. **30**(2): p. 65-70.
247. Colice, G.L. and G. Ramirez, *The effect of furosemide during normoxemia and hypoxemia*. *Am Rev Respir Dis*, 1986. **133**(2): p. 279-85.
248. Westphal, M., et al., *Dopexamine reverses the vasopressin-associated impairment in tissue oxygen supply but decreases systemic blood pressure in ovine endotoxemia*. *Anesth Analg*, 2004. **99**(3): p. 878-85, table of contents.
249. Herrera, E.A., et al., *Cardiovascular responses to arginine vasopressin blockade during acute hypoxemia in the llama fetus*. *High Alt Med Biol*, 2000. **1**(3): p. 175-84.
250. Pérez, R., et al., *Arginine vasopressin mediates cardiovascular responses to hypoxemia in fetal sheep*. *Am J Physiol*, 1989. **256**(5 Pt 2): p. R1011-8.
251. Jin, H.K., et al., *Hemodynamic effects of arginine vasopressin in rats adapted to chronic hypoxia*. *J Appl Physiol* (1985), 1989. **66**(1): p. 151-60.
252. Stolz, D., et al., *Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD*. *Chest*, 2007. **131**(4): p. 1058-67.
253. Westphal, M., et al., *Effects of titrated arginine vasopressin on hemodynamic variables and oxygen transport in healthy and endotoxemic sheep*. *Crit Care Med*, 2003. **31**(5): p. 1502-8.
254. Leather, H.A., et al., *Effects of vasopressin on right ventricular function in an experimental model of acute pulmonary hypertension*. *Crit Care Med*, 2002. **30**(11): p. 2548-52.
255. Stolz, D., et al., *Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD*. *Chest*, 2008. **134**(2): p. 263-272.
256. Boeck, L., et al., *Prognostic assessment in COPD without lung function: the B-AE-D indices*. *Eur Respir J*, 2016. **47**(6): p. 1635-44.
257. Dres, M., et al., *Mid-regional pro-adrenomedullin and copeptin to predict short-term prognosis of COPD exacerbations: a multicenter prospective blinded study*. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2017. **12**: p. 1047.
258. Zhao, Y.F., et al., *The value of assessment tests in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Med Sci*, 2014. **347**(5): p. 393-9.
259. Omland, T. and T.A. Hagve, *Natriuretic peptides: physiologic and analytic considerations*. *Heart Fail Clin*, 2009. **5**(4): p. 471-87.
260. Fenske, W., et al., *Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. **94**(1): p. 123-9.

261. El Gazzar, A.G., et al., *A study of plasma copeptin level as a predictor of severity during acute exacerbation of bronchial asthma*. Egyptian Journal of Bronchology, 2019. **13**(4): p. 443-451.
262. Boeck, L., et al., *The Sequential Organ Failure Assessment score and copeptin for predicting survival in ventilator-associated pneumonia*. J Crit Care, 2012. **27**(5): p. 523.e1-9.
263. L'Abate, P., et al., *Determinants of plasma copeptin: a systematic investigation in a pediatric mechanical ventilation model*. Respir Physiol Neurobiol, 2013. **185**(2): p. 222-7.
264. Ostergaard, L., et al., *Arginine-vasopressin marker copeptin is a sensitive plasma surrogate of hypoxic exposure*. Hypoxia (Auckl), 2014. **2**: p. 143-151.
265. Du, J.M., et al., *Relationship between plasma copeptin levels and complications of community-acquired pneumonia in preschool children*. Peptides, 2013. **45**: p. 61-5.
266. Kolditz, M., et al., *Copeptin predicts clinical deterioration and persistent instability in community-acquired pneumonia*. Respiratory medicine, 2012. **106**(9): p. 1320-1328.
267. Christ-Crain, M., P. Schuetz, and B. Müller, *Biomarkers in the management of pneumonia*. Expert Rev Respir Med, 2008. **2**(5): p. 565-72.
268. Wrotek, A., T. Jackowska, and K. Pawlik, *Sodium and copeptin levels in children with community acquired pneumonia*. Adv Exp Med Biol, 2015. **835**: p. 31-6.
269. Schuetz, P., et al., *Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections*. Crit Care, 2010. **14**(3): p. R106.
270. Müller, B., et al., *Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections*. Eur J Clin Invest, 2007. **37**(2): p. 145-52.
271. Krüger, S., et al., *Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ*. Intensive Care Med, 2007. **33**(12): p. 2069-78.
272. Müller, B., et al., *Circulating levels of pro-atrial natriuretic peptide in lower respiratory tract infections*. J Intern Med, 2006. **260**(6): p. 568-76.
273. Krüger, S., et al., *C-terminal provasopressin (copeptin) in patients with community-acquired pneumonia—influence of antibiotic pre-treatment: results from the German competence network CAPNETZ*. Journal of antimicrobial chemotherapy, 2009. **64**(1): p. 159-162.
274. Seligman, R., et al., *Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia*. Crit Care, 2008. **12**(1): p. R11.

275. Krüger, S., et al., *Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin for predicting short-term and long-term survival in community-acquired pneumonia: results from the German Competence Network CAPNETZ*. Thorax, 2010. **65**(3): p. 208-14.
276. Krüger, S., et al., *Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. **182**(11): p. 1426-34.
277. Menéndez, R., et al., *Stability in community-acquired pneumonia: one step forward with markers?* Thorax, 2009. **64**(11): p. 987-92.
278. Aliberti, S., et al., *Incidence, etiology, timing, and risk factors for clinical failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia*. Chest, 2008. **134**(5): p. 955-962.
279. Masiá, M., et al., *Midregional pro-A-type natriuretic peptide and carboxy-terminal provasopressin may predict prognosis in community-acquired pneumonia*. Clin Chem, 2007. **53**(12): p. 2193-201.
280. Mohamed, G.B., et al., *Predictive value of copeptin as a severity marker of community-acquired pneumonia*. Electronic Physician, 2017. **9**(7): p. 4880.
281. Abdel-Fattah, M., et al., *Serum Copeptin Level as a Predictor of Outcome in Pneumonia*. Indian Pediatr, 2015. **52**(9): p. 807-8.
282. Irawan, R., R. Reviono, and H. Harsini, *Correlation Between Copeptin and PSI with Intravenous to Oral Antibiotic Switch Therapy and Length of Stay in Community-Acquired Pneumonia*. Jurnal Respirologi Indonesia, 2019. **39**(1): p. 44-53.
283. Viasus, D., et al., *Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis*. J Infect, 2016. **72**(3): p. 273-82.
284. Wojsyk-Banaszak, I., et al., *Evaluation of Copeptin during Pulmonary Exacerbation in Cystic Fibrosis*. Mediators Inflamm, 2019. **2019**: p. 1939740.
285. Laguna, T.A., et al., *Urinary desmosine: a biomarker of structural lung injury during CF pulmonary exacerbation*. Pediatr Pulmonol, 2012. **47**(9): p. 856-63.
286. Shoki, A.H., et al., *Systematic review of blood biomarkers in cystic fibrosis pulmonary exacerbations*. Chest, 2013. **144**(5): p. 1659-1670.
287. Regamey, N., et al., *Distinct patterns of inflammation in the airway lumen and bronchial mucosa of children with cystic fibrosis*. Thorax, 2012. **67**(2): p. 164-70.
288. Mutlu, G.M. and P. Factor, *Role of vasopressin in the management of septic shock*. Intensive Care Med, 2004. **30**(7): p. 1276-91.
289. Forrest, P., *Vasopressin and shock*. Anaesthesia and intensive care, 2001. **29**(5): p. 463-472.

290. Delmas, A., et al., *Clinical review: Vasopressin and terlipressin in septic shock patients*. Crit Care, 2005. **9**(2): p. 212-22.
291. Mosqueda-Garcia, R., et al., *The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope*. Circulation, 2000. **102**(23): p. 2898-906.
292. Lagi, A., et al., *Copeptin: a blood test marker of syncope*. Int J Clin Pract, 2013. **67**(6): p. 512-5.
293. Rash, A., et al., *Assessment of endothelin and copeptin as biomarkers for vasovagal syncope*. Eur J Clin Invest, 2016. **46**(2): p. 141-5.
294. Roessler, A., et al., *Volume regulating hormone responses to repeated head-up tilt and lower body negative pressure*. Eur J Clin Invest, 2011. **41**(8): p. 863-9.
295. Flevari, P., et al., *Copeptin levels in patients with vasovagal syncope*. Int J Cardiol, 2017. **230**: p. 642-645.
296. Stewart, J.M., et al., *Postsynaptic  $\alpha$ 1-Adrenergic Vasoconstriction Is Impaired in Young Patients With Vasovagal Syncope and Is Corrected by Nitric Oxide Synthase Inhibition*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2016. **9**(8).
297. Corradi, V., et al., *Copeptin levels and kidney function in ADPKD: case-control study*. Clin Nephrol, 2016. **86**(9): p. 147-53.
298. Enhörning, S., A. Christensson, and O. Melander, *Plasma copeptin as a predictor of kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2019. **34**(1): p. 74-82.
299. Meijer, E., et al., *Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with microalbuminuria in a large population cohort*. Kidney Int, 2010. **77**(1): p. 29-36.
300. Meijer, E., et al., *Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with accelerated renal function decline in renal transplant recipients*. Transplantation, 2009. **88**(4): p. 561-7.
301. Torres, V.E., et al., *Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease*. N Engl J Med, 2012. **367**(25): p. 2407-18.
302. Bankir, L., N. Bouby, and E. Ritz, *Vasopressin: a novel target for the prevention and retardation of kidney disease?* Nat Rev Nephrol, 2013. **9**(4): p. 223-39.
303. Roussel, R., et al., *Plasma Copeptin and Decline in Renal Function in a Cohort from the Community: The Prospective D.E.S.I.R. Study*. Am J Nephrol, 2015. **42**(2): p. 107-14.
304. Tasevska, I., et al., *Increased Levels of Copeptin, a Surrogate Marker of Arginine Vasopressin, Are Associated with an Increased Risk of Chronic Kidney Disease in a General Population*. Am J Nephrol, 2016. **44**(1): p. 22-8.
305. Clark, W.F., O. Devuyst, and R. Roussel, *The vasopressin system: new insights for patients with kidney diseases: Epidemiological evidence and therapeutic perspectives*. J Intern Med, 2017. **282**(4): p. 310-321.

306. El Boustany, R., et al., *Antagonism of vasopressin V2 receptor improves albuminuria at the early stage of diabetic nephropathy in a mouse model of type 2 diabetes*. J Diabetes Complications, 2017. **31**(6): p. 929-932.
307. El Boustany, R., et al., *Plasma copeptin and chronic kidney disease risk in 3 European cohorts from the general population*. JCI insight, 2018. **3**(13).
308. Fenske, W., et al., *Copeptin levels associate with cardiovascular events in patients with ESRD and type 2 diabetes mellitus*. J Am Soc Nephrol, 2011. **22**(4): p. 782-90.
309. Ettema, E.M., et al., *The Effect of Renal Function and Hemodialysis Treatment on Plasma Vasopressin and Copeptin Levels*. Kidney Int Rep, 2017. **2**(3): p. 410-419.
310. Cowley, A.W., Jr., M.M. Skelton, and M.T. Velasquez, *Sex differences in the endocrine predictors of essential hypertension. Vasopressin versus renin*. Hypertension, 1985. **7**(3 Pt 2): p. I151-60.
311. Zhang, X., et al., *Association of arginine vasopressin and arterial blood pressure in a population-based sample*. J Hypertens, 1999. **17**(3): p. 319-24.
312. Yagil, C., D. Ben-Ishay, and Y. Yagil, *Disparate expression of the AVP gene in Sabra hypertension-prone and hypertension-resistant rats*. Am J Physiol, 1996. **271**(4 Pt 2): p. F806-13.
313. Afsar, B., *Pathophysiology of copeptin in kidney disease and hypertension*. Clin Hypertens, 2017. **23**: p. 13.
314. Boertien, W.E., et al., *Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, is associated with declining glomerular filtration in patients with diabetes mellitus (ZODIAC-33)*. Diabetologia, 2013. **56**(8): p. 1680-8.
315. Velho, G., et al., *Plasma copeptin and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and albuminuria*. Diabetes Care, 2013. **36**(11): p. 3639-45.
316. Pikkemaat, M., O. Melander, and K. Bengtsson Boström, *Association between copeptin and declining glomerular filtration rate in people with newly diagnosed diabetes. The Skaraborg Diabetes Register*. J Diabetes Complications, 2015. **29**(8): p. 1062-5.
317. Velho, G., et al., *Plasma Copeptin, Kidney Outcomes, Ischemic Heart Disease, and All-Cause Mortality in People With Long-standing Type 1 Diabetes*. Diabetes Care, 2016. **39**(12): p. 2288-2295.
318. Meijer, E., et al., *Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with disease severity in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. **6**(2): p. 361-8.
319. Boertien, W.E., et al., *Copeptin, a surrogate marker for vasopressin, is associated with kidney function decline in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2012. **27**(11): p. 4131-7.

320. Boertien, W.E., et al., *Relationship of copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, with change in total kidney volume and GFR decline in autosomal dominant polycystic kidney disease: results from the CRISP cohort*. Am J Kidney Dis, 2013. **61**(3): p. 420-9.
321. Ponte, B., et al., *Copeptin is associated with kidney length, renal function, and prevalence of simple cysts in a population-based study*. J Am Soc Nephrol, 2015. **26**(6): p. 1415-25.
322. Christ-Crain, M., *Vasopressin and Copeptin in health and disease*. Rev Endocr Metab Disord, 2019. **20**(3): p. 283-294.
323. Bouby, N., et al., *Vasopressin increases glomerular filtration rate in conscious rats through its antidiuretic action*. J Am Soc Nephrol, 1996. **7**(6): p. 842-51.
324. Bankir, L. and W. Kriz, *Adaptation of the kidney to protein intake and to urine concentrating activity: similar consequences in health and CRF*. Kidney Int, 1995. **47**(1): p. 7-24.
325. Bouby, N., et al., *Effect of water intake on the progression of chronic renal failure in the 5/6 nephrectomized rat*. Am J Physiol, 1990. **258**(4 Pt 2): p. F973-9.
326. Bankir, L., et al., *Direct and indirect cost of urea excretion*. Kidney Int, 1996. **49**(6): p. 1598-607.
327. Bouby, N., C. Hassler, and L. Bankir, *Contribution of vasopressin to progression of chronic renal failure: study in Brattleboro rats*. Life Sci, 1999. **65**(10): p. 991-1004.
328. Bardoux, P., et al., *Vasopressin increases urinary albumin excretion in rats and humans: involvement of V2 receptors and the renin-angiotensin system*. Nephrol Dial Transplant, 2003. **18**(3): p. 497-506.
329. Bardoux, P., et al., *Vasopressin contributes to hyperfiltration, albuminuria, and renal hypertrophy in diabetes mellitus: study in vasopressin-deficient Brattleboro rats*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1999. **96**(18): p. 10397-10402.
330. Bardoux, P., et al., *Diabetes-induced albuminuria: role of antidiuretic hormone as revealed by chronic V2 receptor antagonism in rats*. Nephrol Dial Transplant, 2003. **18**(9): p. 1755-63.
331. Perico, N., et al., *VI/V2 Vasopressin receptor antagonism potentiates the renoprotection of renin-angiotensin system inhibition in rats with renal mass reduction*. Kidney international, 2009. **76**(9): p. 960-967.
332. Wang, C.J., J.J. Grantham, and J.B. Wetmore, *The medicinal use of water in renal disease*. Kidney Int, 2013. **84**(1): p. 45-53.
333. Sugiura, T., et al., *High water intake ameliorates tubulointerstitial injury in rats with subtotal nephrectomy: possible role of TGF-beta*. Kidney Int, 1999. **55**(5): p. 1800-10.
334. Nagao, S., et al., *Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat*. J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(8): p. 2220-7.

335. Enhörning, S., et al., *Effects of hydration on plasma copeptin, glycemia and gluco-regulatory hormones: a water intervention in humans*. Eur J Nutr, 2019. **58**(1): p. 315-324.
336. Sontrop, J.M., et al., *Effect of increased water intake on plasma copeptin in patients with chronic kidney disease: results from a pilot randomised controlled trial*. BMJ Open, 2015. **5**(11): p. e008634.
337. Lemetais, G., et al., *Effect of increased water intake on plasma copeptin in healthy adults*. Eur J Nutr, 2018. **57**(5): p. 1883-1890.
338. Clark, W.F., et al., *Effect of Coaching to Increase Water Intake on Kidney Function Decline in Adults With Chronic Kidney Disease: The CKD WIT Randomized Clinical Trial*. Jama, 2018. **319**(18): p. 1870-1879.
339. Bankir, L., P. Bardoux, and M. Ahloulay, *Vasopressin and diabetes mellitus*. Nephron, 2001. **87**(1): p. 8-18.
340. Brenner, B.M., *Nephron adaptation to renal injury or ablation*. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 1985. **249**(3): p. F324-F337.
341. Thibonnier, M., et al., *Molecular pharmacology of human vasopressin receptors*. Adv Exp Med Biol, 1998. **449**: p. 251-76.
342. Terada, Y., et al., *Different localization and regulation of two types of vasopressin receptor messenger RNA in microdissected rat nephron segments using reverse transcription polymerase chain reaction*. J Clin Invest, 1993. **92**(5): p. 2339-45.
343. Bichet, D.G., et al., *Hemodynamic and coagulation responses to 1-desamino[8-D-arginine] vasopressin in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus*. N Engl J Med, 1988. **318**(14): p. 881-7.
344. van Lieburg, A.F., et al., *Effects of arginine vasopressin and 1-desamino-8-D arginine vasopressin on forearm vasculature of healthy subjects and patients with a V2 receptor defect*. J Hypertens, 1995. **13**(12 Pt 2): p. 1695-700.
345. Brink, H.S., et al., *Effects of DDAVP on renal hemodynamics and renin secretion in subjects with essential hypertension*. Clin Nephrol, 1994. **42**(2): p. 95-101.
346. Lapinski, R., et al., *Angiotensin II modulates glomerular capillary permselectivity in rat isolated perfused kidney*. J Am Soc Nephrol, 1996. **7**(5): p. 653-60.
347. Anderson, S., H.G. Rennke, and B.M. Brenner, *Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat*. J Clin Invest, 1986. **77**(6): p. 1993-2000.
348. Prasad, N., et al., *Atrial natriuretic peptide increases urinary albumin excretion in men with type 1 diabetes mellitus and established microalbuminuria*. Diabet Med, 1998. **15**(8): p. 678-82.
349. Kumar, S. and T. Berl, *Sodium*. Lancet, 1998. **352**(9123): p. 220-8.

350. Fenske, W., et al., *Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(8): p. 2991-7.
351. Cadnapaphornchai, M.A., et al., *Effect of primary polydipsia on aquaporin and sodium transporter abundance*. Am J Physiol Renal Physiol, 2003. **285**(5): p. F965-71.
352. Berliner, R.W. and D.G. Davidson, *Production of hypertonic urine in the absence of pituitary antidiuretic hormone*. J Clin Invest, 1957. **36**(10): p. 1416-27.
353. Fenske, W. and B. Allolio, *Clinical review: Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(10): p. 3426-37.
354. Fenske, W., et al., *Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome--revisiting the direct and indirect water deprivation tests*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(5): p. 1506-15.
355. Timper, K., et al., *Diagnostic Accuracy of Copeptin in the Differential Diagnosis of the Polyuria-polydipsia Syndrome: A Prospective Multicenter Study*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(6): p. 2268-74.
356. Fenske, W., et al., *A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus*. N Engl J Med, 2018. **379**(5): p. 428-439.
357. Nair, N.P., et al., *Effect of normal aging on the prolactin response to graded doses of sulpiride and to arginine*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1985. **9**(5-6): p. 633-7.
358. Merimee, T.J., D. Rabinowitz, and S.E. Fineberg, *Arginine-initiated release of human growth hormone. Factors modifying the response in normal man*. N Engl J Med, 1969. **280**(26): p. 1434-8.
359. Alba-Roth, J., et al., *Arginine stimulates growth hormone secretion by suppressing endogenous somatostatin secretion*. J Clin Endocrinol Metab, 1988. **67**(6): p. 1186-9.
360. Winzeler, B., et al., *Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study*. Lancet, 2019. **394**(10198): p. 587-595.
361. Nigro, N., et al., *Evaluation of copeptin and commonly used laboratory parameters for the differential diagnosis of profound hyponatraemia in hospitalized patients: 'The Co-MED Study'*. Clin Endocrinol (Oxf), 2017. **86**(3): p. 456-462.
362. List, A.F., et al., *The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 1986. **4**(8): p. 1191-8.
363. Sørensen, J.B., M.K. Andersen, and H.H. Hansen, *Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease*. J Intern Med, 1995. **238**(2): p. 97-110.

364. Burst, V., et al., *Euvolemic hyponatremia in cancer patients. Report of the Hyponatremia Registry: an observational multicenter international study*. Support Care Cancer, 2017. **25**(7): p. 2275-2283.
365. Roussel, R., G. Velho, and L. Bankir, *Vasopressin and diabetic nephropathy*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2017. **26**(4): p. 311-318.
366. Nishikawa, T., et al., *Short-term clinical trial of 1-(1-[4-(3-acetylamino-propoxy)-benzoyl]-4-piperidyl)-3, 4-dihydro-2(1H)-quinolinone in patients with diabetic nephropathy. Possible effectiveness of the specific vasopressin V1 receptor antagonist for reducing albuminuria in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus*. Arzneimittelforschung, 1996. **46**(9): p. 875-8.
367. Muscogiuri, G., et al., *Water intake keeps type 2 diabetes away? Focus on copeptin*. Endocrine, 2018. **62**(2): p. 292-298.
368. Saleem, U., et al., *Plasma carboxy-terminal vasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(7): p. 2558-64.
369. Enhörning, S., et al., *Plasma copeptin, a unifying factor behind the metabolic syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(7): p. E1065-72.
370. Enhörning, S., et al., *Copeptin, a marker of vasopressin, in abdominal obesity, diabetes and microalbuminuria: the prospective Malmö Diet and Cancer Study cardiovascular cohort*. Int J Obes (Lond), 2013. **37**(4): p. 598-603.
371. Wannamethee, S.G., et al., *Copeptin, Insulin Resistance, and Risk of Incident Diabetes in Older Men*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(9): p. 3332-9.
372. Roussel, R., et al., *Plasma copeptin, AVP gene variants, and incidence of type 2 diabetes in a cohort from the community*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2016. **101**(6): p. 2432-2439.
373. Melander, O., *Vasopressin, from Regulator to Disease Predictor for Diabetes and Cardiometabolic Risk*. Ann Nutr Metab, 2016. **68 Suppl 2**: p. 24-8.
374. Enhörning, S., et al., *Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus*. Circulation, 2010. **121**(19): p. 2102-8.
375. Hems, D.A., P.D. Whitton, and G.Y. Ma, *Metabolic actions of vasopressin, glucagon and adrenalin in the intact rat*. Biochim Biophys Acta, 1975. **411**(1): p. 155-64.
376. Taveau, C., et al., *Acute and chronic hyperglycemic effects of vasopressin in normal rats: involvement of V(1A) receptors*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2017. **312**(3): p. E127-e135.
377. Spruce, B.A., et al., *The effect of vasopressin infusion on glucose metabolism in man*. Clin Endocrinol (Oxf), 1985. **22**(4): p. 463-8.

378. Mavani, G.P., M.V. DeVita, and M.F. Michelis, *A review of the nonpressor and nonantidiuretic actions of the hormone vasopressin*. *Front Med (Lausanne)*, 2015. **2**: p. 19.
379. Siegenthaler, J., et al., *Copeptin concentrations during psychological stress: the PsyCo study*. *Eur J Endocrinol*, 2014. **171**(6): p. 737-42.
380. Rothermel, J., et al., *Copeptin in obese children and adolescents: relationships to body mass index, cortisol and gender*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016. **85**(6): p. 868-873.
381. Lundegaard Asferg, C., et al., *Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin secretion, is positively associated with glucagon*. *Diabetic Medicine*, 2019. **36**(11): p. 1408-1411.
382. Pasquali, R., *The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sex hormones in chronic stress and obesity: pathophysiological and clinical aspects*. *Ann N Y Acad Sci*, 2012. **1264**(1): p. 20-35.
383. Di Dalmazi, G., et al., *Glucocorticoids and type 2 diabetes: from physiology to pathology*. *J Nutr Metab*, 2012. **2012**: p. 525093.
384. Bergmann, N., F. Gyntelberg, and J. Faber, *The appraisal of chronic stress and the development of the metabolic syndrome: a systematic review of prospective cohort studies*. *Endocr Connect*, 2014. **3**(2): p. R55-80.
385. Vancampfort, D., et al., *Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables*. *Psychol Med*, 2014. **44**(10): p. 2017-28.
386. Yan, Y.X., et al., *Investigation of the Relationship Between Chronic Stress and Insulin Resistance in a Chinese Population*. *J Epidemiol*, 2016. **26**(7): p. 355-60.
387. Enhörning, S., et al., *Copeptin is an independent predictor of diabetic heart disease and death*. *Am Heart J*, 2015. **169**(4): p. 549-56.e1.
388. Riphagen, I.J., et al., *Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, is associated with cardiovascular and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes (ZODIAC-31)*. *Diabetes Care*, 2013. **36**(10): p. 3201-7.
389. Abbasi, A., et al., *Sex differences in the association between plasma copeptin and incident type 2 diabetes: the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) study*. *Diabetologia*, 2012. **55**(7): p. 1963-1970.
390. Velho, G., et al., *Plasma copeptin, kidney disease, and risk for cardiovascular morbidity and mortality in two cohorts of type 2 diabetes*. *Cardiovascular diabetology*, 2018. **17**(1): p. 110.
391. Wannamethee, S.G., et al., *Copeptin and the risk of incident stroke, CHD and cardiovascular mortality in older men with and without diabetes: The British Regional Heart Study*. *Diabetologia*, 2016. **59**(9): p. 1904-12.

392. Lin, C., et al., *Plasma copeptin concentration and outcome after pediatric traumatic brain injury*. Peptides, 2013. **42**: p. 43-7.
393. Pollard, A.D. and D.N. Brindley, *Effects of vasopressin and corticosterone on fatty acid metabolism and on the activities of glycerol phosphate acyltransferase and phosphatidate phosphohydrolase in rat hepatocytes*. Biochemical Journal, 1984. **217**(2): p. 461-469.
394. Hiroyama, M., et al., *Hypermetabolism of fat in V1a vasopressin receptor knockout mice*. Mol Endocrinol, 2007. **21**(1): p. 247-58.
395. Solà, E., et al., *Plasma copeptin as biomarker of disease progression and prognosis in cirrhosis*. J Hepatol, 2016. **65**(5): p. 914-920.
396. Tawfik, A.K., et al., *Copeptin as a novel marker predicting prognosis of liver cirrhosis and its major complications*. Hepat Med, 2018. **10**: p. 87-93.
397. Barchetta, I., et al., *Elevated plasma copeptin levels identify the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in obesity*. BMC medicine, 2019. **17**(1): p. 85.
398. Clària, J., et al., *Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure*. Hepatology, 2016. **64**(4): p. 1249-64.
399. Lewandowski, K.C. and G. Brabant, *Potential Clinical Utility of Copeptin (C-terminal provasopressin) measurements in clinical medicine*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2016. **124**(3): p. 173-7.
400. Kerbert, A.J., et al., *Copeptin as an Indicator of Hemodynamic Derangement and Prognosis in Liver Cirrhosis*. PLoS One, 2015. **10**(9): p. e0138264.
401. Calgin, M.K. and Y. Cetinkol, *Decreased levels of serum zonulin and copeptin in chronic Hepatitis-B patients*. Pak J Med Sci, 2019. **35**(3): p. 847-851.
402. De Marchis, G.M., et al., *Copeptin and risk stratification in patients with ischemic stroke and transient ischemic attack: the CoRisk study*. International Journal of Stroke, 2013. **8**(3): p. 214-218.
403. Jiao, L., C. Chu, and S. Zhou, *Prognostic value of copeptin in patients with acute stroke*. Expert Rev Neurother, 2015. **15**(5): p. 563-70.
404. De Marchis, G.M., et al., *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.
405. Katan, M. and M.S. Elkind, *Inflammatory and neuroendocrine biomarkers of prognosis after ischemic stroke*. Expert Rev Neurother, 2011. **11**(2): p. 225-39.
406. Katan, M., et al., *Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke*. Ann Neurol, 2009. **66**(6): p. 799-808.
407. Urwyler, S.A., et al., *Prognostic value of copeptin: one-year outcome in patients with acute stroke*. Stroke, 2010. **41**(7): p. 1564-7.

408. Zweifel, C., et al., *Copeptin is associated with mortality and outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage*. BMC Neurol, 2010. **10**: p. 34.
409. Fassbender, K., et al., *Pattern of activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in acute stroke. Relation to acute confusional state, extent of brain damage, and clinical outcome*. Stroke, 1994. **25**(6): p. 1105-8.
410. Johansson, A., et al., *Hypercortisolism after stroke--partly cytokine-mediated?* J Neurol Sci, 1997. **147**(1): p. 43-7.
411. Slowik, A., et al., *Hypercortisolemia in acute stroke is related to the inflammatory response*. J Neurol Sci, 2002. **196**(1-2): p. 27-32.
412. Johansson, A., et al., *Cortisol axis abnormalities early after stroke--relationships to cytokines and leptin*. J Intern Med, 2000. **247**(2): p. 179-87.
413. Xu, Q., et al., *Copeptin as a biomarker for prediction of prognosis of acute ischemic stroke and transient ischemic attack: a meta-analysis*. Hypertens Res, 2017. **40**(5): p. 465-471.
414. Bhandari, S.S., et al., *Plasma C-terminal proEndothelin-1 (CTproET-1) is affected by age, renal function, left atrial size and diastolic blood pressure in healthy subjects*. Peptides, 2014. **52**: p. 53-7.
415. Tu, W.J., et al., *Copeptin and NT-proBNP for prediction of all-cause and cardiovascular death in ischemic stroke*. Neurology, 2017. **88**(20): p. 1899-1905.
416. Krane, V., et al., *Copeptin Associates with Cause-Specific Mortality in Patients with Impaired Renal Function: Results from the LURIC and the 4D Study*. Clin Chem, 2017. **63**(5): p. 997-1007.
417. Wendt, M., et al., *Copeptin Levels in Patients With Acute Ischemic Stroke and Stroke Mimics*. Stroke, 2015. **46**(9): p. 2426-31.
418. De Marchis, G.M., et al., *Copeptin adds prognostic information after ischemic stroke: results from the CoRisk study*. Neurology, 2013. **80**(14): p. 1278-1286.
419. Hotter, B., et al., *Inflammatory and stress markers predicting pneumonia, outcome, and etiology in patients with stroke: Biomarkers for predicting pneumonia, functional outcome, and death after stroke*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2020. **7**(3).
420. Fluri, F., et al., *Copeptin, procalcitonin and routine inflammatory markers-predictors of infection after stroke*. PLoS One, 2012. **7**(10): p. e48309.
421. Desborough, J.P., *The stress response to trauma and surgery*. Br J Anaesth, 2000. **85**(1): p. 109-17.
422. Cohn, S.M., et al., *Characterizing vasopressin and other vasoactive mediators released during resuscitation of trauma patients*. Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 2013. **75**(4): p. 620-628.

423. Westermann, I., et al., *Endogenous vasopressin and copeptin response in multiple trauma patients*. Shock, 2007. **28**(6): p. 644-649.
424. Sims, C.A., et al., *Arginine vasopressin, copeptin, and the development of relative AVP deficiency in hemorrhagic shock*. Am J Surg, 2017. **214**(4): p. 589-595.
425. Baker, S.P., et al., *The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care*. J Trauma, 1974. **14**(3): p. 187-96.
426. Salvo, F., et al., *Serum Copeptin levels in the emergency department predict major clinical outcomes in adult trauma patients*. BMC Emerg Med, 2020. **20**(1): p. 14.
427. Choi, K.S., et al., *Prognostic role of copeptin after traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies*. Am J Emerg Med, 2017. **35**(10): p. 1444-1450.
428. Dong, X.Q., et al., *Copeptin is associated with mortality in patients with traumatic brain injury*. J Trauma, 2011. **71**(5): p. 1194-8.
429. Sharples, P.M., et al., *Plasma and cerebrospinal fluid arginine vasopressin in patients with and without fever*. Arch Dis Child, 1992. **67**(8): p. 998-1002.
430. Morgenthaler, N.G., et al., *Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock*. Shock, 2007. **28**(2): p. 219-26.
431. Lindner, K.H., et al., *Stress hormone response during and after cardiopulmonary resuscitation*. Anesthesiology, 1992. **77**(4): p. 662-8.
432. Wilson, M.F., et al., *Elevated plasma vasopressin concentrations during endotoxin and E. coli shock*. Adv Shock Res, 1981. **6**: p. 15-26.
433. Sharshar, T., et al., *Circulating vasopressin levels in septic shock*. Crit Care Med, 2003. **31**(6): p. 1752-8.
434. Dünser, M.W., et al., *Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study*. Circulation, 2003. **107**(18): p. 2313-9.
435. Jiang, L., et al., *Plasma concentrations of copeptin, C-reactive protein and procalcitonin are positively correlated with APACHE II scores in patients with sepsis*. J Int Med Res, 2015. **43**(2): p. 188-95.
436. Kolditz, M., S. Ewig, and G. Höffken, *Management-based risk prediction in community-acquired pneumonia by scores and biomarkers*. Eur Respir J, 2013. **41**(4): p. 974-84.
437. Zhang, Q., et al., *Prognostic significance of hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones in early sepsis: a study performed in the emergency department*. Intensive Care Med, 2014. **40**(10): p. 1499-508.
438. Battista, S., et al., *Assessment of diagnostic and prognostic role of copeptin in the clinical setting of sepsis*. BioMed research international, 2016. **2016**.

439. Leclerc, F., et al., *Admission plasma vasopressin levels in children with meningococcal septic shock*. Intensive Care Med, 2003. **29**(8): p. 1339-44.
440. Lee, J.H., et al., *Vasopressin and copeptin levels in children with sepsis and septic shock*. Intensive Care Med, 2013. **39**(4): p. 747-53.
441. Choi, S., et al., *Vasopressin deficiency in pediatric septic shock*. Pediatr Crit Care Med, 2003. **4**(141): p. A4.
442. Lodha, R., et al., *Serial circulating vasopressin levels in children with septic shock*. Pediatr Crit Care Med, 2006. **7**(3): p. 220-4.
443. Michels, M., et al., *High plasma mid-regional pro-adrenomedullin levels in children with severe dengue virus infections*. J Clin Virol, 2011. **50**(1): p. 8-12.
444. Choong, K., et al., *Vasopressin in pediatric vasodilatory shock: a multicenter randomized controlled trial*. Am J Respir Crit Care Med, 2009. **180**(7): p. 632-9.
445. Jochberger, S., et al., *Postoperative vasopressin and copeptin levels in noncardiac surgery patients: a prospective controlled trial*. Shock, 2009. **31**(2): p. 132-8.
446. Barrett, L.K., M. Singer, and L.H. Clapp, *Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock*. Crit Care Med, 2007. **35**(1): p. 33-40.
447. Tsuneyoshi, I., et al., *Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock*. Crit Care Med, 2001. **29**(3): p. 487-93.
448. Argenziano, M., et al., *A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement*. Circulation, 1997. **96**(9 Suppl): p. Ii-286-90.
449. Argenziano, M., et al., *Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1998. **116**(6): p. 973-80.
450. Landry, D.W. and J.A. Oliver, *The pathogenesis of vasodilatory shock*. N Engl J Med, 2001. **345**(8): p. 588-95.
451. O'Callaghan, D.J. and A.C. Gordon, *What's new in vasopressin?* Intensive Care Med, 2015. **41**(12): p. 2177-9.
452. Sharawy, N., *Vasoplegia in septic shock: do we really fight the right enemy?* J Crit Care, 2014. **29**(1): p. 83-7.
453. Oliver, J.A. and D.W. Landry, *Patient with a sudden drop in blood pressure*. Crit Care Med, 2003. **31**(1): p. 326-7.
454. Vincent, J.L., *Endocrine support in the critically ill*. Crit Care Med, 2002. **30**(3): p. 702-3.

455. Dellinger, R.P., *Cardiovascular management of septic shock*. Crit Care Med, 2003. **31**(3): p. 946-55.
456. Brierley, J., et al., *Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine*. Crit Care Med, 2009. **37**(2): p. 666-88.
457. Yildizdas, D., et al., *Terlipressin as a rescue therapy for catecholamine-resistant septic shock in children*. Intensive Care Med, 2008. **34**(3): p. 511-7.
458. Choong, K. and N. Kissoon, *Vasopressin in pediatric shock and cardiac arrest*. Pediatr Crit Care Med, 2008. **9**(4): p. 372-9.
459. Gheorghită, V., et al., *Endocrine dysfunction in sepsis: a beneficial or deleterious host response?* Germs, 2015. **5**(1): p. 17.
460. Russell, J.A., *Bench-to-bedside review: Vasopressin in the management of septic shock*. Crit Care, 2011. **15**(4): p. 226.
461. Thrasher, T.N. and L.C. Keil, *Systolic pressure predicts plasma vasopressin responses to hemorrhage and vena caval constriction in dogs*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2000. **279**(3): p. R1035-42.
462. Möhring, J., et al., *Greatly enhanced pressor response to antidiuretic hormone in patients with impaired cardiovascular reflexes due to idiopathic orthostatic hypotension*. J Cardiovasc Pharmacol, 1980. **2**(4): p. 367-76.
463. Altura, B.M., *Dose-response relationships for arginine vasopressin and synthetic analogs on three types of rat blood vessels: possible evidence for regional differences in vasopressin receptor sites within a mammal*. J Pharmacol Exp Ther, 1975. **193**(2): p. 413-23.
464. Landry, D.W., et al., *Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock*. Circulation, 1997. **95**(5): p. 1122-5.
465. Dünser, M.W., et al., *Endocrinologic response to vasopressin infusion in advanced vasodilatory shock*. Crit Care Med, 2004. **32**(6): p. 1266-71.
466. Dunser, M.W., et al., *Management of vasodilatory shock: defining the role of arginine vasopressin*. Drugs, 2003. **63**(3): p. 237-56.
467. Luckner, G., et al., *Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock*. Crit Care Med, 2005. **33**(11): p. 2659-66.
468. Wrotek, A. and T. Jackowska, *Hyponatremia in children hospitalized due to pneumonia*. Adv Exp Med Biol, 2013. **788**: p. 103-8.
469. Sharshar, T., et al., *Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock*. Crit Care Med, 2002. **30**(3): p. 497-500.

470. Ristagno, G., et al., *Copeptin levels are associated with organ dysfunction and death in the intensive care unit after out-of-hospital cardiac arrest*. Crit Care, 2015. **19**(1): p. 132.
471. Levin, E.R., *Endothelins as cardiovascular peptides*. Am J Nephrol, 1996. **16**(3): p. 246-51.
472. Schaller, M.D., et al., *Angiotensin II, vasopressin, and sympathetic activity in conscious rats with endotoxemia*. Am J Physiol, 1985. **249**(6 Pt 2): p. H1086-92.
473. Hollenberg, S.M., et al., *Impaired microvascular vasoconstrictive responses to vasopressin in septic rats*. Crit Care Med, 1997. **25**(5): p. 869-73.
474. Roth, B.L. and J.A. Spitzer, *Altered hepatic vasopressin and alpha 1-adrenergic receptors after chronic endotoxin infusion*. Am J Physiol, 1987. **252**(5 Pt 1): p. E699-702.
475. Rodriguez de Turco, E.B. and J.A. Spitzer, *Impairments in vasopressin-stimulated inositol lipid metabolism in hepatocytes of septic rats*. Circ Shock, 1988. **25**(4): p. 299-307.
476. McNeill, J.R., *Role of vasopressin in the control of arterial pressure*. Can J Physiol Pharmacol, 1983. **61**(11): p. 1226-35.
477. Giusti-Paiva, A., et al., *Inducible nitric oxide synthase pathway in the central nervous system and vasopressin release during experimental septic shock*. Read Online: Critical Care Medicine| Society of Critical Care Medicine, 2002. **30**(6): p. 1306-1310.
478. Koch, A., et al., *Clinical relevance of copeptin plasma levels as a biomarker of disease severity and mortality in critically ill patients*. J Clin Lab Anal, 2018. **32**(9): p. e22614.
479. Krychtiuk, K.A., et al., *Copeptin Predicts Mortality in Critically Ill Patients*. PLoS One, 2017. **12**(1): p. e0170436.
480. Geri, G., et al., *Is copeptin level associated with 1-year mortality after out-of-hospital cardiac arrest? Insights from the Paris registry\**. Crit Care Med, 2015. **43**(2): p. 422-9.
481. Broessner, G., et al., *Outcome prediction and temperature dependency of MR-proANP and Copeptin in comatose resuscitated patients*. Resuscitation, 2015. **89**: p. 75-80.
482. Li, Y., et al., *Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study*. Stroke and Vascular Neurology, 2020. **5**(3): p. 279-284.
483. Driggin, E., et al., *Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic*. J Am Coll Cardiol, 2020. **75**(18): p. 2352-2371.
484. Guo, T., et al., *Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. JAMA Cardiol, 2020. **5**(7): p. 811-818.

485. Bangalore, S., et al., *ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series*. N Engl J Med, 2020. **382**(25): p. 2478-2480.
486. Choudry, F.A., et al., *High Thrombus Burden in Patients With COVID-19 Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*. J Am Coll Cardiol, 2020. **76**(10): p. 1168-1176.
487. Klok, F.A., et al., *Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19*. Thromb Res, 2020. **191**: p. 145-147.
488. Wang, T., et al., *Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19*. Lancet Haematol, 2020. **7**(5): p. e362-e363.
489. Wang, J., et al., *Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series*. J Thromb Haemost, 2020. **18**(7): p. 1752-1755.
490. Tang, N., et al., *Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy*. J Thromb Haemost, 2020. **18**(5): p. 1094-1099.
491. Bikdeli, B., et al., *COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review*. J Am Coll Cardiol, 2020. **75**(23): p. 2950-2973.
492. Kollias, A., et al., *Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action*. Br J Haematol, 2020. **189**(5): p. 846-847.
493. Levi, M., et al., *Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19*. Lancet Haematol, 2020. **7**(6): p. e438-e440.
494. Connors, J.M. and J.H. Levy, *COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation*. Blood, 2020. **135**(23): p. 2033-2040.
495. Wichmann, D., et al., *Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study*. Ann Intern Med, 2020. **173**(4): p. 268-277.
496. Fox, S.E., et al., *Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans*. Lancet Respir Med, 2020. **8**(7): p. 681-686.
497. Bryce, C., et al., *Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience*. medRxiv, 2020: p. 2020.05.18.20099960.
498. Revel, M.P., et al., *COVID-19 patients and the radiology department - advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI)*. Eur Radiol, 2020. **30**(9): p. 4903-4909.

499. Helms, J., et al., *High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study*. Intensive Care Med, 2020. **46**(6): p. 1089-1098.
500. Tavazzi, G., et al., *Thrombotic events in SARS-CoV-2 patients: an urgent call for ultrasound screening*. Intensive Care Med, 2020. **46**(6): p. 1121-1123.
501. Poissy, J., et al., *Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence*. Circulation, 2020. **142**(2): p. 184-186.
502. Obi, A.T., et al., *Empirical systemic anticoagulation is associated with decreased venous thromboembolism in critically ill influenza A H1N1 acute respiratory distress syndrome patients*. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2019. **7**(3): p. 317-324.
503. Roncon, L., et al., *Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis*. Eur J Intern Med, 2020. **82**: p. 29-37.
504. Thachil, J., et al., *ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19*. J Thromb Haemost, 2020. **18**(5): p. 1023-1026.
505. Pilli, V.S., et al., *Hypoxia downregulates protein S expression*. Blood, 2018. **132**(4): p. 452-455.
506. Zhang, C., L. Shi, and F.S. Wang, *Liver injury in COVID-19: management and challenges*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020. **5**(5): p. 428-430.
507. Zhang, Y., et al., *Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19*. N Engl J Med, 2020. **382**(17): p. e38.
508. Masi, P., et al., *Systemic Inflammatory Response Syndrome Is a Major Contributor to COVID-19-Associated Coagulopathy: Insights From a Prospective, Single-Center Cohort Study*. Circulation, 2020. **142**(6): p. 611-614.
509. Nilsson, B., Y. Teramura, and K.N. Ekdahl, *The role and regulation of complement activation as part of the thromboinflammation elicited in cell therapies*. Mol Immunol, 2014. **61**(2): p. 185-90.
510. Hess, R., et al., *Coagulation factor XII regulates inflammatory responses in human lungs*. Thromb Haemost, 2017. **117**(10): p. 1896-1907.
511. Ekdahl, K.N., et al., *Dangerous liaisons: complement, coagulation, and kallikrein/kinin cross-talk act as a linchpin in the events leading to thromboinflammation*. Immunol Rev, 2016. **274**(1): p. 245-269.
512. Suzuki-Inoue, K., et al., *Platelet CLEC-2: Roles Beyond Hemostasis*. Semin Thromb Hemost, 2018. **44**(2): p. 126-134.
513. van der Meijden, P.E.J. and J.W.M. Heemskerk, *Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives*. Nat Rev Cardiol, 2019. **16**(3): p. 166-179.

514. Jackson, S.P., R. Darbousset, and S.M. Schoenwaelder, *Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms*. Blood, 2019. **133**(9): p. 906-918.
515. Eriksson, O., et al., *The Human Platelet as an Innate Immune Cell: Interactions Between Activated Platelets and the Complement System*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 1590.
516. Guo, L. and M.T. Rondina, *The Era of Thromboinflammation: Platelets Are Dynamic Sensors and Effector Cells During Infectious Diseases*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 2204.
517. McGuire, W.W., et al., *Studies on the pathogenesis of the adult respiratory distress syndrome*. J Clin Invest, 1982. **69**(3): p. 543-53.
518. Varga, Z., et al., *Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19*. Lancet, 2020. **395**(10234): p. 1417-1418.
519. Leisman, D.E., C.S. Deutschman, and M. Legrand, *Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation*. Intensive Care Med, 2020. **46**(6): p. 1105-1108.
520. Caruso, D., et al., *Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy*. Radiology, 2020. **296**(2): p. E79-e85.
521. Chen, J., et al., *Findings of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients*. Available at SSRN 3548771, 2020.
522. Shitrit, D., et al., *An association between oxygen desaturation and D-dimer in patients with obstructive sleep apnea syndrome*. Thromb Haemost, 2005. **94**(3): p. 544-7.
523. Piazza, G., et al., *Venous thromboembolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Med, 2012. **125**(10): p. 1010-8.
524. Kiers, D., et al., *The influence of hypoxia on platelet function and plasmatic coagulation during systemic inflammation in humans in vivo*. Platelets, 2019. **30**(7): p. 927-930.
525. Tang, N., et al., *Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia*. J Thromb Haemost, 2020. **18**(4): p. 844-847.
526. Totzeck, M., R.I. Mincu, and T. Rassaf, *Cardiovascular Adverse Events in Patients With Cancer Treated With Bevacizumab: A Meta-Analysis of More Than 20 000 Patients*. J Am Heart Assoc, 2017. **6**(8).
527. Economopoulou, P., et al., *Cancer therapy and cardiovascular risk: focus on bevacizumab*. Cancer Manag Res, 2015. **7**: p. 133-43.
528. Libby, P. and D.I. Simon, *Inflammation and thrombosis: the clot thickens*. Circulation, 2001. **103**(13): p. 1718-20.

529. Wang, D., et al., *Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China*. *Jama*, 2020. **323**(11): p. 1061-1069.
530. Guan, W.J., et al., *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. *N Engl J Med*, 2020. **382**(18): p. 1708-1720.
531. Yin, S., et al., *Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2*. *J Thromb Thrombolysis*, 2020: p. 1-4.
532. Gao, Y., et al., *Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19*. *J Med Virol*, 2020. **92**(7): p. 791-796.
533. Bompard, F., et al., *Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia*. *Eur Respir J*, 2020. **56**(1).
534. Huang, C., et al., *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. *Lancet*, 2020. **395**(10223): p. 497-506.
535. Chen, N., et al., *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study*. *Lancet*, 2020. **395**(10223): p. 507-513.
536. Cui, S., et al., *Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia*. *J Thromb Haemost*, 2020. **18**(6): p. 1421-1424.
537. Voicu, S., et al., *High Prevalence of Deep Vein Thrombosis in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients*. *J Am Coll Cardiol*, 2020. **76**(4): p. 480-482.
538. Léonard-Lorant, I., et al., *Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels*. *Radiology*, 2020. **296**(3): p. E189-e191.
539. Nadkarni, G.N., et al., *Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19*. *J Am Coll Cardiol*, 2020. **76**(16): p. 1815-1826.
540. Christ-Crain, M. and B. Müller, *Procalcitonin and pneumonia: is it a useful marker?* *Curr Infect Dis Rep*, 2007. **9**(3): p. 233-40.