

Copeptina e patologie cardiocerebrovascolari

Paola Pezzati¹, Fiamma Balboni²

¹Laboratorio Generale, Dipartimento dei Servizi, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

²Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, Istituto Fiorentino di Cura e Assistenza, Firenze

ABSTRACT

Copeptine in cardiocerebrovascular disease. Copeptin (CP) is a 39 amino acid glycopeptide including the C-terminal domain of the arginine-vasopressine precursor. CP is known to be a stable and sensitive surrogate marker for arginine-vasopressine release and it has been investigated as possible diagnostic and prognostic marker in cardiovascular and cerebrovascular diseases. In particular, the role of CP in the early diagnosis of acute myocardial infarction has been widely investigated and various systematic reviews are currently available. CP associated with cardiac troponin T has been reported to carry a good diagnostic accuracy. These data need, however, to be revised according to the introduction of highly sensitive assays for measuring troponins. Although some evidence on the prognostic value of CP in various cardiovascular frameworks is available, natriuretic peptides maintain a leading role. The research on CP is currently investigating its prognostic value in stroke and transient ischemic attack. However, due to the small sample size of studies and the lack of sound evidence, there are no minimal indications for requesting CP in this framework.

INTRODUZIONE

La copeptina (CP), o provasopressina carbossiterminale, è un glicopeptide di 39 amminoacidi scoperto nel 1972 da Holwerda (1). Esso include la parte C-terminale del precursore della arginina-vasopressina (pre-provasopressina), dal quale deriva per degradazione proteolitica. Dopo la sintesi nei neuroni magnocellulari dell'ipotalamo, la pre-provasopressina viene trasportata per via assonica all'eminenza mediana e da qui al lobo posteriore dell'ipofisi. Durante il trasporto assonale, la molecola precursore viene degradata in 4 frammenti: un peptide segnale, l'arginina-vasopressina o ormone antidiuretico (AVP), la neurofisina II e la CP. Durante il trasporto assonale, la CP e la neurofisina II rappresentano le proteine di trasporto per AVP. A livello della neuroipofisi, CP, AVP e neurofisina II sono immagazzinate in vescicole fino al momento del rilascio nel torrente circolatorio, in seguito a stimoli emodinamici e osmotici.

L'AVP è un peptide con funzioni di ormone, neurotrasmettitore e neuromodulatore. La funzione biologica della CP è ancora oggi poco chiara, sebbene sia stata ipotizzata la sua importanza nel mediare la corretta conformazione di AVP (2). In questo senso, la CP interagirebbe con il sistema calnexina-calreticolina, che

controlla il ripiegamento ("folding") delle proteine, soprattutto glicosilate, aumentando il numero di molecole ormonali attive prodotte dalla ghiandola. Inoltre, AVP, e di conseguenza CP, sono secrete nel torrente circolatorio in risposta a stimolazione ipotalamica, che implica il rilascio di corticotropine e stimolazione diretta dell'ipofisi posteriore in seguito a stress fisico o emotivo. Questo si verifica quando il sistema nervoso autonomo e il sistema nervoso simpatico sono potentemente attivati e innescano importanti variazioni biochimiche e fisiologiche, indicate anche come "risposta di attacco e fuga" (3). Su questa base, la CP può quindi essere considerata un marcatore aspecifico di patologia acuta, dato che le sue concentrazioni aumentano in questo contesto (4).

La determinazione quantitativa dell'AVP è utilizzata per diagnosticare gli squilibri idroelettrolitici, in particolare, nel diabete insipido e nella sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico. La sua misurazione è estremamente complessa per 3 differenti motivi: il basso PM (~1 kDa), la brevissima emivita (~20 min) e il legame con le piastrine (per più del 90%) (5). Per ovviare a queste problematiche, in alternativa alla determinazione di AVP può essere utilizzata la CP che è stabile e riflette il rilascio di AVP, essendo secreta in quantità equimolare. La determinazione di CP in

Corrispondenza a: Paola Pezzati, Laboratorio Generale, Dipartimento dei Servizi, Largo Brambilla 3, 50135 Firenze. Tel. 0557499391, Fax 0557499391, E-mail pezzatip@aou-careggi.toscana.it

Ricevuto: 18.10.2014

Revisionato: 11.03.2015

Accettato: 23.03.2015

sostituzione di AVP può considerarsi alla stregua della determinazione del peptide C al posto del dosaggio dell'insulina.

La CP è molto stabile in circolo e il campione biologico può essere conservato per almeno 7 giorni a temperatura ambiente e fino a 14 giorni a 4 °C. Un ulteriore vantaggio è la relativa semplicità di misurazione: le metodiche attualmente a disposizione non prevedono fasi preanalitiche complesse, né procedure di estrazione, e sono commercializzate metodiche immunometriche automatizzate, con tempi di risposta rapidi. La CP viene misurata in plasma EDTA, eparina e siero con metodo immunometrico con rilevazione in fluorescenza (6).

La CP circolante ha una concentrazione compresa fra 1,70 e 11,25 pmol/L, ma non abbiamo a disposizione dati robusti relativi alla variabilità intraindividuale (5). Tutte le situazioni di alterazione dell'equilibrio osmotico inducono variazioni delle concentrazioni circolanti: sono descritti aumenti fino a due volte il valore basale nella privazione di acqua e drastiche riduzioni nell'infusione di soluzioni ipotoniche (5). Come già accennato, tutte le situazioni di stress acuto, di qualsiasi entità ed eziologia, sono accompagnate da alte concentrazioni di CP circolante, che, quindi, deve essere considerata un indice non specifico di criticità. Tale caratteristica è di per sé un fattore limitante l'utilizzo della CP nell'ambito delle patologie acute e suggerisce cautela nell'interpretazione dei dati derivanti da studi in cui la CP è utilizzata come marcatore diagnostico o prognostico.

SCOPO DEL LAVORO

L'interesse per la CP è passato, negli ultimi 5 anni, dall'ambito delle alterazioni dell'osmolarità plasmatica e dello stress emodinamico all'ambito delle patologie cardiovascolari acute e croniche, nelle quali il disturbo dell'omeostasi cardiovascolare provoca un aumento dei livelli di CP circolante. In letteratura numerosi studi clinici sono disponibili che affrontano vari quesiti clinici quali la determinazione di CP nella stratificazione del rischio, nella diagnosi e prognosi. Questo considerando per l'interpretazione del dato sia il livello decisionale associato alla determinazione di CP, sia la valutazione di CP congiunta ad altri marcatori, che l'utilizzo di algoritmi.

Scopo di questo lavoro è presentare elementi per la valutazione dell'utilità della determinazione della CP e dell'appropriatezza della sua richiesta, nell'ambito della pratica clinica. Sono presentati i lavori la cui lettura critica permette di fare il punto sul possibile uso della clinico della CP.

METODI

La ricerca bibliografica è stata condotta con Medline, utilizzando come parole chiave "Copeptin", "Review" "Hearth Failure" "Acute Myocardial Infarction" e utilizzando la funzione "Clinical Queries" con i filtri "Diagnosis/ broad" e "Prognosis/broad". Tale strategia di ricerca, pur non essendo esaustiva e quindi non adatta a

una completa valutazione delle evidenze, richiede risorse minime, è rapida e di semplice esecuzione. L'inclusione della parola chiave "Review" mette al riparo dal rischio di perdere informazioni significative e l'uso delle "Clinical Queries" consente il recupero di lavori primari, anche molto recenti e non inclusi nelle revisioni. Per rendere più immediata la lettura e l'interpretazione, il materiale è presentato sotto forma di quesiti clinici strutturati, in accordo con le indicazioni dell'"evidence-based medicine", nei 4 elementi "Popolazione, Intervento, Confronto, Outcome" (PICO). La stessa impostazione PICO è stata adottata per le tabelle. Queste ultime presentano i risultati, con le relative misure di associazione, le conclusioni degli autori e i principali limiti dello studio. Sono anche riportati gli intervalli di confidenza (IC) al 95% delle stime effettuate.

RISULTATI

Quesito 1: La determinazione della CP dopo infarto miocardico acuto (IMA) [anche in associazione a peptide natriuretico di tipo B (BNP) o frammento N-terminale del precursore del peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP)] è utile come fattore predittivo di insufficienza cardiaca (HF)?

Nel periodo immediatamente successivo all'IMA si verifica un rimodellamento d'organo, dovuto all'espansione della zona cardiaca ischemica e alla dilatazione compensatoria della zona indenne, che può portare a HF. L'associazione tra entità del rimodellamento cardiaco e concentrazione plasmatica di CP, coerentemente con i meccanismi fisiopatologici, appare consistente (7). Ugualmente, i dati che indicano l'associazione tra alte concentrazioni di CP ed esiti cardiovascolari infausti o mortalità nei soggetti con IMA e HF come complicanza precoce appaiono significativi [area sotto la curva ROC (AUC): 0,81 (95% IC: 0,75-0,86)], sebbene di limitata utilità nella gestione del paziente (Tabella 1) (8).

La valutazione del possibile utilizzo di CP come indice predittivo di HF ha prodotto evidenze limitate associate ad AUC di ~0,75 (7, 9, 10), confermando che il marcatore non rappresenta un valido indice per la stratificazione del rischio di HF, anche limitatamente ai pazienti con pregresso IMA senza sovraelevamento del tratto ST (NSTEMI).

Quesito 2: La determinazione di CP nei pazienti con HF ha un valore prognostico superiore ai marcatori tradizionali (NT-proBNP e BNP) o ad altri, quali il frammento centrale della proadrenomedullina (MR-proADM), il frammento C-terminale del precursore della proentodolina 1 (CT-proET1) e il frammento centrale del peptide natriuretico atriale (MR-proANP)?

Alcune sperimentazioni *in vitro* hanno indicato come l'AVP stimoli i fibroblasti cardiaci, con conseguente aumento della fibrosi cardiaca (11). Su questa base si

Tabella 1*Copeptina (CP) e valore prognostico in soggetti con infarto acuto del miocardio (IMA)*

Studio	PICO	Risultati	Conclusioni	Limiti
Kelly D et al., 2008 (7)	Pazienti consecutivi con IMA (n=274). Determinazione CP a 3 e 5 giorni nel decorso post-infartuale, in relazione alla disfunzione del ventricolo sinistro e HF. Ecografia transtoracica alla dimissione e a 115 giorni; "follow-up" medio 381 giorni. Esiti primari: disfunzione ventricolo sinistro, volume cardiaco, rimodellamento e HF	CP correla alla dimissione e al "follow-up" con gli indici ecografici di movimento della parete ventricolare. Se CP >6,31 pmol/L: odds ratio per rischio di HF, 5,26 (IC: 2,07-13,3). Accuratezza di CP nella predizione di HF: AUC, 0,72 (IC: 0,62-0,82)	Nessuna indicazione relativa al potere predittivo di CP. Mostrata l'associazione tra CP e disfunzione ventricolo sinistro nel periodo post-infartuale. Mostrata l'associazione tra CP e grado di rimodellamento del ventricolo sinistro.	Studio monocentrico. Bassa numerosità. Valutazione strumentale eseguita da un unico operatore, senza formalizzazione statistica della variabilità intra osservatore. "Gold standard" attuale: risonanza magnetica nucleare. Dichiarazione di conflitto di interesse non presente.
Voors AA et al., 2009 (8)	Soggetti con IMA complicato da HF ovvero sottogruppo studio OPTIMAAL (n= 224). Determinazione CP, BNP, NT-proBNP e valore prognostico dei tre marcatori. Esito primario: morte. Esito composito: IMA, ictus, emergenze cardiache	Analisi multivariata (HR): Mortalità: CP, 1,83 (IC: 1,36-2,46) Esito composito: CP, 1,35 (IC: 1,05-1,72). AUC: Mortalità: CP, 0,81 (IC: 0,75-0,86); BNP, 0,66 (IC: 0,60-0,73); NT-proBNP, 0,67 (IC: 0,61-0,74). Esito composito: CP, 0,67 (IC: ND); BNP, 0,60 (IC: ND); NT-proBNP, 0,61 (IC: ND).	CP è superiore a BNP e NT-proBNP come fattore predittivo di mortalità e complicanze cardiache	Scarsa potenza statistica. Non disponibili dati sulla funzione ventricolare ed estensione della zona infartuata. Metodi utilizzati per la determinazione di BNP e NT-proBNP non commerciali. Risultati di difficile trasferibilità.
Khan SQ et al., 2007 (9)	Pazienti con pregresso IMA consecutivi (n=980). Determinazione di CP e NT-proBNP e confronto valore prognostico. Esiti primari: mortalità, HF	AUC per esito primario: CP, 0,75 (IC: 0,69-0,81); NT-proBNP, 0,76 (IC: 0,71-0,82); CP e NT-proBNP, 0,84 (IC: 0,79-0,89)	CP e NT-proBNP sono fattori predittivi indipendenti di mortalità e HF. La loro associazione è superiore rispetto al solo NT-proBNP e può essere impiegata per la stratificazione del rischio nei soggetti con IMA	Studio monocentrico. Prevalenza di pazienti con IMA con soprasslivellamento del tratto ST. Determinazioni eseguite su pazienti in fase di recupero postinfartuale: nessuna informazione applicabile alla fase di "triage". Difficile trasferibilità dei risultati. ~10% degli eventi non viene predetto.

PICO, Popolazione, Intervento, Confronto, "Outcome"; HF, insufficienza cardiaca; IC, intervallo di confidenza al 95%; AUC, area sotto la curva ROC; OPTIMAAL, "Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan"; BNP, peptide natriuretico di tipo B; NT-proBNP, frammento N-terminale del precursore del BNP; HR, hazard ratio; ND, non disponibile.

può quindi ipotizzare un ruolo anche nella fisiopatologia dello scompenso cardiaco, consistente in un aumento del precarico e della pressione di riempimento, così come della gittata cardiaca (12). Elevate concentrazioni di CP riflettono l'innalzamento di AVP nello scompenso cardiaco e sono predittive di prognosi infausta; in particolare, l'utilizzo di CP appare fornire informazioni confrontabili con altri marcatori attualmente utilizzati esclusivamente a scopo di ricerca, quali MR-proANP e MR-proADM, e con marcatori consolidati in questo ambito, quali NT-proBNP e BNP (Tabella 2) (13-16). Tuttavia, poiché il rilascio di CP segue un meccanismo fisiopatologico diverso rispetto a NT-proBNP e BNP, la possibilità di integrare le informazioni provenienti da due tipologie di marcatori appare particolarmente interessante ed è stata ampiamente studiata. I risultati della letteratura appaiono concordanti e indicano un

buon valore prognostico sia della CP da sola (sebbene con variabilità nella grandezza della misura di associazione), che in combinazione con NT-proBNP e BNP (8, 14-16). L'utilizzo di CP in associazione con il dosaggio ultrasensibile della troponina (cTn) nei pazienti con HF stabile appare dotato di valore prognostico superiore al solo NT-proBNP (17); tuttavia, tale combinazione non ha un impatto significativo sulla diagnosi e sulla scelta terapeutica, a differenza dell'uso di NT-proBNP, e di conseguenza la sua implementazione necessita anche di valutazioni di costo-efficacia.

Quesito 3: La determinazione di CP può avere un valore aggiunto nell'ambito dell'attuale standard di cura in una popolazione di soggetti con dolore toracico afferente al Pronto Soccorso (PS)?

Tabella 2*Copeptina (CP) e valore predittivo in soggetti con insufficienza cardiaca (HF)*

Studio	PICO	Risultati	Conclusioni	Limiti
Alehagen U et al., 2011 (12)	Pazienti anziani (età, 65-87 anni) con sintomi di HF (n=470). Determinazione NT-proBNP e CP. Valore prognostico. Esito: mortalità per tutte le cause; mortalità per cause cardiovascolari	"Follow-up", 13 anni. Valori CP e NT-proBNP divisi in quartili. Stima HR: Mortalità tutte le cause: CP 4° quartile, 2,04 (IC: 1,38-3,02); NT-proBNP 4° quartile, 3,17 (IC: 2,02-4,98); Mortalità cardiovascolare: CP 4° quartile, 1,94 (IC: 1,20-3,13); NT-proBNP 4° quartile e CP, 4,68 (IC: 2,63-8,4).	L'incremento di CP e/o di NT-proBNP è associato con un aumentato rischio di mortalità per tutte le cause. AVP può essere un target terapeutico per HF.	"Follow-up" lungo: possibili patologie intercorrenti.
Gegenhuber A et al., 2007 (13)	Pazienti con HF (n=137). Determinazione BNP, MR-proADM, MR-proANP, CP. Valore prognostico dei marcatori. Esito: mortalità per tutte le cause a 1 anno	AUC: BNP, 0,72 (IC: 0,63-0,79); MR-proANP, 0,72 (IC: 0,64-0,80); MR-proADM, 0,71 (IC: 0,62-0,78) CP, 0,69 (IC 0,60-0,76).	CP ha valore predittivo di mortalità per tutte le cause a un anno dallo scompenso acuto, simile a MR-proANP e MR-proADM.	Studio monocentrico non in cieco. Bassa numerosità. Analisi <i>post-hoc</i> della capacità prognostica. Dichiarazione di conflitto di interesse non presente.
Stoiser B et al., 2006 (14)	Pazienti con HF avanzata (n=268) Determinazione BNP e CP e valore prognostico. Esito primario: mortalità Esito secondario: riospedalizzazione per HF Esito composito: riospedalizzazione e morte	Dall'analisi multivariata, CP ed età risultano predittori indipendenti di mortalità. Per la riospedalizzazione a CP si aggiunge BNP. AUC: CP, 0,67 (IC: ND); BNP, 0,66 (IC:ND)	CP è un buon predittore di esito nell'HF avanzata. Il suo valore è superiore a BNP nel predire la morte e gli esiti compositi. Il BNP è adatto a predire la riospedalizzazione per HF.	Spettro di malattia limitato, prevalenza di soggetti anziani. Non quantizzabile l'influenza della terapia attuata. Dichiarazione di conflitto di interesse non presente.
Neuhold S et al., 2008 (15)	Pazienti con HF distribuiti nelle classi NYHA (n=786). Misura CP, BNP, NT-proBNP. Valore predittivo di CP vs. BNP e NT-proBNP. Esito: mortalità per tutte le cause nelle varie classi NYHA ("follow-up", 2 anni)	AUC: BNP, 0,71 (IC: ND); CP, 0,71 (IC: ND); CP con BNP, 0,74 (IC: ND).	CP è il più potente predittore di mortalità nei pazienti NYHA II e III. La classe funzionale NYHA è il più potente predittore di esito a 24 mesi. BNP, CP e GFR sono correlati alla classe NYHA.	Studio monocentrico in struttura ad alta specializzazione. Pazienti relativamente giovani. Non quantizzabile l'influenza della terapia sui risultati. Dichiarazione di conflitto di interesse non presente.
Neuhold S et al., 2010 (16)	Pazienti con HF cronica sistolica ospedalizzati per peggioramento del quadro clinico (n=181). Misura CP, MR-proADM, CT-proET-1, MR-proANP, BNP. Valore prognostico dei marcatori nella variazione di terapia. Esito primario: mortalità per tutte le cause a 1 anno Esito secondario: riospedalizzazione per HF	La concentrazione dei marcatori misurati all'arruolamento e nel "follow-up" predice l'esito primario. "Baseline" HR: CP, 1,92 (IC: 1,23-3,01); MR-proADM, 2,79 (IC: 1,30-5,99); MR-proANP, 2,05 (IC: 1,14-3,69); CT-proET-1, 2,24 (IC: 1,13-4,42); BNP, 1,46 (IC: 1,04-2,05)	CP ha un valore predittivo di mortalità per tutte le cause simile a MR-proADM, CT-proET-1, MR-proANP e BNP nei pazienti con HF cronica, all'ammissione in ospedale e nel "follow-up".	Mancanza di dati sulla variabilità biologica interindividuale. Non valutabile se l'alta incidenza di riospedalizzazioni è secondaria a spettro di malattia. Dichiarazione di conflitto di interesse non presente.
Tentzeris I et al., 2011 (17)	Pazienti con HF cronica stabile consecutivi (n=172). Determinazione CP e hsTnT e loro valore predittivo. Esito: mortalità per tutte le cause, ospedalizzazione per HF acuta	CP significativamente associata a esiti clinici negativi in modo indipendente da NT-proBNP. HR: CP con hsTnT, 1,40 (IC:1,20-1,70)	CP risulta utile nei soggetti con HF stabile se utilizzata con hsTnT.	Potenza statistica debole a causa della bassa numerosità. Mancano misure seriate di CP e hsTnT. Dichiarazione di conflitto di interesse non presente.

PICO, Popolazione, Intervento, Confronto, "Outcome"; NT-proBNP, frammento N-terminale del precursore del BNP; HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza al 95%; AVP, arginina-vasopressina; BNP, peptide natriuretico di tipo B; MR-proADM, "midregional proadrenomedullin"; MR-proANP, "midregional proatrial natriuretic peptide"; AUC, area sotto la curva ROC; ND, non disponibile; NYHA, "New York Heart Association"; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; CT-proET-1, proendotelina 1 carbossiterminale; hsTnT, troponina T determinata con metodo ad elevata sensibilità.

L'utilizzo della CP nella diagnosi di IMA è stato studiato diffusamente negli ultimi 5 anni, anche se con quesiti e scenari clinici differenti (Tabella 3).

Nel 2014 è stata pubblicata una revisione sistematica volta a valutare l'accuratezza della combinazione di CP con cTn misurata con metodi convenzionali (non a elevata sensibilità) nell'esclusione precoce di IMA nei soggetti afferenti al PS (18). I 15 studi (per un totale di 8740 pazienti) inclusi nella metanalisi risultavano estremamente eterogenei (indice di inconsistenza I^2 pari al 98%). I dati cumulativi elaborati indicano che la sensibilità della strategia diagnostica associata alla valutazione congiunta dei due marcatori è superiore rispetto alla strategia con sola cTn [0,96 (95% IC: 0,93-0,99) vs. 0,87 (95% IC: 0,80-0,95), $P=0,003$]. Questo a discapito della specificità [0,56 (95% IC: 0,49-0,63) vs. 0,84 (95% IC: 0,76-0,92), $P < 0,001$]. Considerando solo i pazienti NSTEMI (11 studi, 6534 pazienti) la sensibilità della combinazione CP e cTn è risultata pari a 0,95 (95% IC: 0,91-0,98) vs. 0,80 (95% IC: 0,73-0,88) ($P < 0,001$), dato relativo alla sola determinazione della cTn. Anche in questo caso si osserva una netta diminuzione della specificità: 0,57 (95% IC: 0,37-0,77) per la combinazione dei due marcatori vs. 0,89 (95% IC: 0,82-0,96) ($P < 0,001$) per la sola cTn. Tali dati, se pur interessanti, non consentono di ipotizzare una strategia diagnostica basata sulla valutazione dei due marcatori che consenta, almeno per i soggetti NSTEMI, una rapida dimissione dal PS. Considerando che la sensibilità aumenta a spese della specificità, sottolineiamo che la capacità discriminante associata alla combinazione dei due marcatori [AUC: 0,80 (95% IC: 0,76-0,83)] è nettamente inferiore a quella relativa alla determinazione della sola cTn.

Considerando i 10 studi (per un totale di 4330 pazienti) che utilizzano il dosaggio della cTn di ultima generazione (ad alta sensibilità), la combinazione dei due marcatori mostra una sensibilità di 0,98 (95% IC: 0,96-1,0) vs. 0,91 (95% IC: 0,86-0,97) ($P=0,002$) per la sola cTn. Anche in questo caso, le specificità sono drasticamente diminuite: 0,50 (95% IC: 0,42-0,58) vs. 0,75 (95% IC: 0,64-0,86) ($P < 0,001$). Tra i limiti delle evidenze presentate emerge sicuramente il cosiddetto "bias" di incorporazione, che caratterizza i singoli studi. Questo è dovuto all'utilizzo contemporaneo della stessa cTn (metodo convenzionale o ad alta sensibilità) sia come criterio diagnostico che come "outcome". Da questo "bias" deriva una distorsione della stima dell'effetto con potenziale sottostima del contributo diagnostico associato alla CP.

La revisione sistematica di Lipinski et al. (19), pubblicata a distanza di pochi mesi dalla precedente e con un simile quesito clinico, dimostra che l'eterogeneità dei livelli decisionali adottati per CP non sembra influenzare l'accuratezza diagnostica della combinazione CP-cTn, sgombrando così il campo da un importante dubbio metodologico. I dati cumulativi ricavati da 14 studi (9244 pazienti) indicano che la combinazione CP-cTn presenta una sensibilità più elevata [0,90 (95% IC: 0,89-0,92)] quando comparata a quella della sola cTn [0,69 (95% IC: 0,66-0,71)], ma una specificità inferiore

[0,65 (95% IC: 0,64-0,67) vs. 0,95 (95% IC: 0,94-0,95)]. È importante considerare che il valore predittivo negativo (VPN) passa da 0,93 (95% IC: 0,92-0,94) per la sola cTn a 0,97 (95% IC: 0,96-0,97) per la combinazione dei due marcatori, suggerendo una buona capacità di diagnosi di esclusione. Il rapporto di verosimiglianza (LR) negativo depone per una miglior capacità di esclusione di IMA attribuibile alla combinazione dei risultati negativi di CP-cTn [0,15 (95% IC: 0,12-0,18) vs. 0,32 (95% IC: 0,28-0,37) per la sola cTn]. Il LR positivo relativo alla combinazione è pari a 2,58 (95% IC: 2,24-2,98) vs. 15,42 per la sola cTn (95% IC: 8,09-29,37), indicando quindi che la combinazione dei due marcatori è dotata di scarso valore diagnostico. Non sorprendono infine i dati delle curve ROC cumulative, dove l'AUC per la sola cTn è pari a 0,88 (95% IC: 0,85-0,92), mentre per la combinazione scende a 0,86 (95% IC: 0,79-0,92). I dati appaiono poco robusti, ma comunque non supportano l'introduzione di CP nell'algoritmo diagnostico dell'IMA (20).

Altri studi non inclusi nelle revisioni sistematiche sopra riportate hanno esaminato il ruolo della CP nell'ambito dell'ischemia miocardica acuta. Uno studio multicentrico randomizzato pubblicato nel 2014 ha valutato in 902 soggetti con dolore toracico afferenti al PS con valori di cTn misurata con metodo ad alta sensibilità negativi al momento dell'ammissione, l'impatto della misura di CP nell'esclusione di IMA, stratificando i pazienti in base al livello di rischio (21). Secondo il protocollo, i soggetti con CP negativa, classificati come "pazienti a basso rischio" venivano dimessi precocemente dal PS e a 3 e 30 giorni veniva verificata l'incidenza di eventi avversi cardiaci maggiori (MACE), quali morte, arresto cardiaco, IMA, riospedalizzazione per patologia coronarica acuta, angioplastica in emergenza, intervento di "by-pass" coronarico, aritmie. I risultati dello studio indicano che a 30 giorni l'incidenza degli eventi avversi non era differente nei pazienti dimessi precocemente sulla base dell'esito di CP in confronto a coloro che seguivano il percorso standard. Questo al netto di un guadagno di ~3 ore nell'anticipare la dimissione dal PS.

Reichlin et al. (22) in uno studio condotto su 487 pazienti consecutivi afferenti al PS con sintomi suggestivi di IMA, hanno dimostrato che l'utilizzo dell'associazione CP con cTn è utile nella diagnosi di esclusione di IMA, riportando un'AUC di 0,97 (95% IC: 0,95-0,98) vs. 0,86 (95% IC: 0,80-0,92) per la sola cTn.

Ray et al. (23) hanno dimostrato che l'associazione di CP e cTn permette di escludere NSTEMI nei soggetti con pregressa storia di coronaropatia e concentrazioni plasmatiche di cTn inferiori al 99° percentile della distribuzione dei valori di riferimento. Considerando, tuttavia, che questi risultati sono relativi a 451 pazienti con una prevalenza di IMA pari all'8% e fissando per CP una soglia decisionale a 10,7 pmol/L, la determinazione di entrambi i marcatori permette di ottenere un VPN del 0,98 (95% IC: 0,95-0,99). Nello stesso anno, Hernandez-Romero et al. (10) in una popolazione di pazienti NSTEMI con valori negativi di cTn misurata con

Tabella 3
Copeptina (CP) e diagnosi di sindrome coronarica acuta (ACS)

Studio	PICO	Risultati	Conclusioni	Limiti
Hernandez - Romero D et al., 2012 (10)	Pazienti con ACS senza sovrastivellamento del tratto ST all'ECG e TnT con valore <99° percentile della distribuzione dei valori di riferimento alla presentazione (n=122). Determinazione TnT, hsTnT, CP. Esito primario: stratificazione dei pazienti relativamente al rischio di morte riconducibile a cause cardiovascolari; IMA non fatale, angina instabile o ammissione per HF	HR: hsTnT, 3,29 (IC: 1,33-7,49) CP, 0,04 (IC: 0,00-14,78)	La determinazione di CP non migliora la capacità di stratificazione dei pazienti	Scarsa potenza statistica dello studio. Misurazioni dei marcatori non seriate.
Raskovalova T et al., 2014 (18)	Revisione sistematica di 15 studi (n=8740). Prevalenza IMA, 16%. Determinazione CP, TnT, hsTnT, Tnl, hsTnl. Accuratezza diagnostica della misurazione contemporanea di CP e troponine all'ammissione in PS. Esito: diagnosi di esclusione di IMA	Sensibilità diagnostica di CP e TnT/Tnl, 0,96 (IC: 0,93-0,99) rispetto a 0,87 (IC: 0,80-0,95) per la strategia con sola troponina. Specificità diagnostica di CP e TnT/Tnl, 0,56 (IC: 0,49-0,63) vs. 0,84 (IC: 0,76-0,92). Nel sottogruppo NSTEMI (11 studi, 6534 pazienti): sensibilità CP e TnT/Tnl, 0,95 (IC: 0,91-0,98) vs. 0,80 (IC: 0,73-0,88) per la sola TnT/Tnl. Specificità CP e TnT/Tnl, 0,57 (IC: 0,37-0,77) vs. 0,89 (IC: 0,82-0,96). AUC: TnT/Tnl, 0,91 (IC: 0,89-0,94) vs. 0,80 (IC: 0,76-0,83) per CP e TnT/Tnl. Sensibilità CP e hsTnT, 0,98 (IC: 0,96-1,0) rispetto a sensibilità hsTnT, 0,91 (IC: 0,86-0,97). Specificità CP con hsTnT, 0,50 (IC: 0,42-0,58) rispetto a specificità hsTnT, 0,75 (IC: 0,64-0,86).	CP in combinazione con TnT/Tnl presentava un'alta sensibilità diagnostica e una bassa specificità. Il vantaggio fornito dalla combinazione si attenua notevolmente quando vengono utilizzati metodi ad alta sensibilità per il dosaggio della troponina.	Studi primari eterogenei a causa di: variabilità dei criteri di inclusione ed esclusione, prevalenza di IMA, arruolamento, metodiche analitiche per i marcatori e relativi cut-off. Possibile "bias" di incorporazione per TnT e Tnl come test di riferimento e come test allo studio.
Lipinski MJ et al., 2014 (19)	Revisione sistematica e metanalisi di 14 studi (n=9244). Prevalenza IMA, 18,4%. Determinazione CP, TnT, hsTnT, Tnl, hsTnl. Accuratezza diagnostica e prognostica della contemporanea misurazione di CP e TnT/Tnl all'ammissione in PS. Esito: diagnosi di esclusione di IMA; stratificazione rischio morte per ogni causa	Sensibilità diagnostica di TnT/Tnl e CP, 0,90 (IC: 0,89-0,92) vs. 0,69 (IC: 0,66-0,71) per TnT/Tnl. Specificità diagnostica di TnT/Tnl e CP, 0,65 (IC: 0,64-0,67) vs. 0,95 (IC: 0,94-0,95) per la sola TnT/Tnl. VPN: TnT/Tnl, 0,93 (IC: 0,92-0,94) vs. TnT/Tnl e CP, 0,97 (IC: 0,96-0,97). LR-: TnT/Tnl, 0,32 (IC: 0,28-0,37) vs. TnT/Tnl e CP, 0,15 (IC: 0,12-0,18). LR+: TnT/Tnl e CP, 2,58 (IC: 2,24-2,98) vs. TnT/Tnl, 15,42 (IC: 8,09-29,37). AUC: TnT/Tnl 0,88 (IC: 0,85-0,92) vs. TnT/Tnl e CP, 0,86 (IC: 0,79-0,93).	CP rappresenta un buon marcatore prognostico; la combinazione con le troponine migliora sensibilità e LR-. L'uso di CP con una troponina consente la diagnosi di esclusione e la dimissione precoce.	Studi primari discretamente eterogenei. I soggetti con sospetto di IMA sono reclutati indipendentemente dai livelli di troponina alla presentazione o dalle alterazioni ECG. La revisione non ha previsto l'accesso ai dati grezzi dei singoli pazienti.
Möckel M. et al., 2014 (21)	Studio randomizzato controllato multicentrico (4 sedi) (n=902). Pazienti afferenti al PS o unità coronarica con segni e sintomi di IMA e TnT/Tnl con valore <99° percentile della distribuzione dei valori di riferimento alla presentazione. Determinazione CP, TnT, hsTnT, Tnl. Esito: diagnosi di esclusione IMA in soggetti a rischio intermedio o basso, con singola determinazione di CP e TnT/Tnl. Esito composito: MACE a 30 giorni dall'evento	Percentuale di MACE in procedura standard, 5,17% (IC: 3,30-7,65) e in procedura con uso di CP, 5,19% (IC: 3,32-7,69) nell'analisi "intention to treat". Nell'analisi per protocollo, percentuale di MACE in procedura standard, 5,34% (IC: 3,38-7,97) e in procedura CP, 3,01% (IC: 1,51-5,33).	Nel PS, la procedura di dimissione basata sui livelli di CP non si accompagna ad aumento del rischio per i pazienti e consente di effettuare una rapida diagnosi di esclusione di IMA.	Il disegno dello studio, di non inferiorità, ha, di per sé, basso potere informativo. Il margine di non inferiorità, stabilito al 5%, (ipotesi di incidenza di IMA del 10%) è troppo ampio, essendo l'incidenza rilevata nello studio pari al 2,1%.

Tabella 3 (segue)

Reichlin T. et al., 2009 (22)	Pazienti consecutivi con sospetto IMA (n=487) afferenti in PS. Determinazione CP e TnT. Accuratezza diagnostica della combinazione TnT/CP rispetto a sola TnT. Esito: diagnosi IMA	AUC: TnT e CP, 0,97 (IC: 0,95-0,98) vs. TnT, 0,86 (IC: 0,80-0,92).	CP in combinazione con TnT è utile per la diagnosi di esclusione di IMA	Studio monocentrico. Bassa potenza statistica. Non valutabile il costo/beneficio. Dichiarazione di conflitto di interesse non presente.
Ray P et al., 2012 (23)	Pazienti con storia progressiva di ACS in PS per sospetto NSTEMI e TnI con valore <99° percentile della distribuzione dei valori di riferimento alla presentazione (n= 451). Determinazione CP e TnI. Esito: diagnosi di esclusione di IMA	AUC: CP, 0,77 (IC: 0,73-0,81) vs. TnI, 0,65, (IC:0,60-0,69). CP e TnI, 0,76 (IC:0,72-0,80).	VPN di CP con TnI=98% nei pazienti in PS con dolore toracico, anamnesi positiva per ACS e sospetto NSTEMI.	Arbitrarietà dell'accettabilità del VPN del 98%. Dichiarazione di conflitto di interesse non presente.
von Healing S. et al., 2012 (24)	Pazienti consecutivi con ACS o angina stabile (n=2700). Determinazione CP e TnI. Esito: valore prognostico CP per esito primario composito (riospedalizzazione per eventi cardiovascolari, ictus, mortalità per tutte le cause)	AUC: CP, 0,70 (IC: 0,68-0,72) per esito primario composito; 0,77 (IC: 0,74-0,80) per mortalità per tutte le cause. TnI, 0,54 (IC: 0,51-0,56) per esito primario composito; 0,58 (IC: 0,55-0,62) per mortalità per tutte le cause.	CP può predire eventi cardiovascolari maggiori a 3 mesi nei pazienti con ACS	Non valutabile l'influenza di un'insufficienza renale sui valori basali di CP.

PICO, Popolazione, Intervento, Confronto, "Outcome"; ECG, elettrocardiogramma; TnT, troponina cardiaca T; hsTnT, TnT misurata con metodo ad alta sensibilità; IMA, infarto miocardico acuto; HF, insufficienza cardiaca; HR, "hazard ratio"; IC, intervallo di confidenza al 95%; TnI, troponina cardiaca I; hsTnI, TnI misurata con metodo ad alta sensibilità; PS, Pronto Soccorso; NSTEMI, infarto senza sopraslivellamento del tratto ST all'ECG; AUC, area sotto la curva ROC; VPN, valore predittivo negativo; LR, "likelihood ratio"; MACE, eventi avversi cardiaci maggiori.

metodo ad alta sensibilità si sono proposti di confrontare il valore prognostico di CP e cTn, ottenendo che il dato relativo alla seconda risultava già sufficientemente informativo. Infine, nei pazienti con malattia coronarica sintomatica, la CP ha mostrato una limitata utilità come fattore predittivo di mortalità e morbilità (24).

Quesito 4: La determinazione della CP può rappresentare un fattore prognostico negativo nei pazienti con angina stabile?

L'angina stabile è rappresentata da attacchi di ischemia miocardica acuta transitoria, generalmente associati a sforzo fisico. Nei pazienti con angina stabile il rischio di IMA non fatale e morte per cause cardiovascolari è relativamente elevato (2,3/100 pazienti/anno) (25). Dal punto di vista clinico, esiste la necessità di migliorare la stratificazione del rischio con marcatori che forniscano informazioni a lungo termine, in aggiunta ai fattori di rischio cardiovascolare noti. A tale scopo è di particolare interesse lo studio di marcatori il cui rilascio si modula in seguito ai differenti meccanismi

fisiopatologici caratterizzanti la patologia. I peptidi natriuretici forniscono informazioni sullo stress cardiovascolare, mentre marcatori come CP, MR-proADM e CT-proET1 sono marcatori di funzione vascolare con potente azione autocrina e paracrina.

I dati della letteratura non consigliano l'uso esclusivo della CP ["hazard ratio" (HR) non significativo, pari a 1,32 (95% IC: 0,97-1,80), né l'associazione di altri marcatori, quali MR-proADM, MR-proANP, NT-proBNP, "growth differentiation factor-15" (GDF-15) o cistatina C (26). La combinazione di questi ultimi 5 marcatori aumenta significativamente il valore prognostico per eventi cardiovascolari della CP [HR, 3,39 (95% IC: 2,42-4,74), P <0,0001]. Altri autori hanno ipotizzato che la determinazione singola di MR-proANP, MR-proADM, CT-proET1 e CP possa essere di supporto nell'individuare i soggetti da trattare con inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE inibitori) (27). Tuttavia, solo MR-proANP [HR, 1,97 (95% IC: 1,58-2,46), P <0,001], MR-proADM [HR, 1,48 (95% IC: 1,27-1,73), P <0,001] e CT-proET1 [HR, 1,47 (95% IC: 1,15-1,88), P=0,002] risultano indipendenti associati a

rischio di morte cardiovascolare o scompenso cardiaco. La determinazione di tali molecole migliora anche le prestazioni prognostiche, se aggiunte alla valutazione clinica.

Resta aperta la questione se l'utilizzo contemporaneo di più marcatori tra loro correlati sia superiore alla strategia che prevede l'utilizzo di un unico marcatore o dei fattori di rischio cardiovascolare universalmente riconosciuti.

Quesito 5: La determinazione di CP ha valore prognostico nei pazienti con ictus ischemico o con attacco ischemico transitorio (TIA)?

L'ictus, nelle sue estrinsecazioni come ictus ischemico, emorragico e TIA, è considerato la terza causa di morte dopo patologie cardiovascolari acute e neoplasie. La sua incidenza è in crescita nei paesi industrializzati, a causa dell'invecchiamento della popolazione, ed è massima negli ultraottantacinquenni. In Italia, secondo i dati dell'Istituto Superiore di Sanità, derivati dal Progetto Cuore (www.cuore.iss.it), l'ictus rappresenta la principale causa d'invalidità e conta ~200.000 casi/anno, 80% dei quali sono nuovi episodi e 20% recidive in soggetti precedentemente colpiti. A fronte di tali dati epidemiologici, la ricerca si è indirizzata verso la valutazione di biomarcatori in grado di predire mortalità ed esiti funzionali, migliorando la capacità predittiva di "score" attualmente in uso, quali la "National Institute of Health Stroke Scale" (NIHSS), costituita da 11 parametri, o il "Age, Blood pressure, Clinical features of TIA, Duration, Diabetes score" (ABCD score), che valuta il rischio di ictus a breve termine nei soggetti che hanno avuto un TIA, assegnando un punteggio a età, pressione sanguigna, presentazione clinica e durata dell'evento ischemico transitorio ed eventuale presenza di diabete.

La predizione di esito funzionale basata su stima combinata di CP e "score" NIHSS non varia introducendo la CP nell'algoritmo NIHSS [AUC, 0,75 (95% IC: 0,70-0,80) per NIHSS vs. 0,79 (95% IC: 0,74-0,84) dopo introduzione di CP, $P=0,46$] (28). Per quanto riguarda la predizione di mortalità dalla combinazione CP e NIHSS si ha un'AUC di 0,89 (95% IC: 0,84-0,94) vs. 0,85 (95% IC: 0,78-0,91) della sola NIHSS ($P=0,01$). Questo è confermato anche da studi successivi (29, 30).

Quesito 6: La determinazione di CP ha valore diagnostico superiore alla cTn nei soggetti affetti da sindrome di Tako-Tsubo (TTC)?

La TTC è una rara sindrome caratterizzata da disfunzione sistolica regionale acuta del ventricolo sinistro, frequentemente correlata a stress psicofisico acuto, generalmente reversibile. Colpisce prevalentemente soggetti di sesso femminile in menopausa e la diagnosi differenziale vs. IMA è particolarmente difficoltosa a causa di segni e sintomi comuni: dolore toracico, innalzamento della cTn, variazioni elettrocardiografiche, quali soprasslivellamento

del tratto ST e onde T anomale. La diagnosi, sempre d'urgenza, può attualmente essere stabilita solo tramite angiografia, poiché nella TTC non è rilevabile stenosi delle arterie coronariche. In termini di costo-beneficio sarebbe auspicabile un biomcatore che consentisse un inquadramento diagnostico meno invasivo e un minor utilizzo di risorse per escludere/individuare la TTC. Lo studio retrospettivo di Meissner et al., sebbene soffra della bassa numerosità campionaria, ha il merito di ipotizzare un ruolo per la CP in questo ambito (31). La CP misurata nei pazienti affetti da TTC all'ammissione in PS era associata a un'AUC pari a 0,78 (95% IC: 0,63-0,89) vs. un'AUC della sola cTn pari a 0,55 (95% IC: 0,39-0,70). Solo al picco di rilascio della cTn, la sua accuratezza diagnostica raggiunge valori simili a quelli della CP in ingresso. L'interesse per il possibile ruolo della CP in tale ambito resta alto, come segnalato da altri autori (32, 33), anche se ad oggi le evidenze disponibili non giustificano un utilizzo nella pratica clinica.

Quesito 7: La determinazione della CP può avere valore predittivo nei pazienti affetti da aritmia ventricolare maligna?

Le aritmie ventricolari (ad es., tachicardia, fibrillazione ventricolare) possono essere causate da eventi ischemici cardiaci e rappresentare una complicanza sia dell'IMA che dello scompenso cardiaco e un'importante causa di morte improvvisa.

Accanto agli indici tradizionali di aritmogenesi, quali dispersione del tratto QT e variabilità morfologica delle onde T all'elettrocardiogramma e variabilità della frequenza cardiaca, i clinici sono alla ricerca di un biomcatore che possa rapidamente e con affidabilità predire il rischio di aritmogenesi e di mortalità specifica nei pazienti a rischio. È stata segnalata un'associazione tra livelli di CP e aritmie ventricolari maligne e questo ha fatto ipotizzare che nei prossimi anni molti studi sulla CP riguarderanno questo specifico campo (34).

CONCLUSIONE

Il coinvolgimento del sistema AVP nelle patologie cardiocircolatorie e cerebrovascolari ha fatto ipotizzare un possibile ruolo nella CP nei percorsi di diagnosi, "follow-up" e stratificazione del rischio, malgrado il marcatore incrementi significativamente in situazioni di stress acuto di qualsiasi entità ed eziologia. In base a questa premessa, nei pazienti con IMA si è dimostrata un'associazione tra concentrazioni elevate di CP nel plasma ed eventi cardiovascolari avversi/mortalità. Tuttavia, la forza dell'associazione non è sufficiente a supportare l'utilizzo della CP nella stratificazione del rischio e nella gestione di questi pazienti.

Il possibile utilizzo della CP nei pazienti con HF come marcatore prognostico sembra plausibile, ma anche in questo caso i dati non sono sufficientemente robusti per suggerire l'implementazione della misura della CP insieme a quella dei peptici natriuretici.

Sebbene l'esclusione di IMA nei soggetti ammessi in PS con sintomatologia suggestiva sembrasse inizialmente rappresentare un campo di applicazione interessante, i dati non hanno confermato tali aspettative, soprattutto dopo l'introduzione dei metodi ad alta sensibilità per la misura della cTn.

In conclusione, l'attuale mancanza di evidenze robuste non consente di porre indicazioni alla richiesta di CP nella pratica clinica relativa alle patologie cardiocerebrovascolari. Lo studio del possibile ruolo prognostico della CP attualmente sembra interessare altri ambiti, quali ictus e disturbi del ritmo cardiaco.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. *Eur J Biochem* 1972;28:334-501.
- Barat C, Simpson L, Breslow E. Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry* 2004;43:8191-203.
- Browder Lazenby R. *Handbook of pathophysiology*. Philadelphia: Wolters Kluwer-Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29:341-6.
- Dobša L, Cullen Edozien K. Copeptin and its potential role in diagnosis and prognosis of various diseases. *Biochem Med* 2013;23:172-90.
- Morghenthaler NG, Struck J, Jochberger S, et al. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab* 2008;19:43-9.
- Kelly D, Squire IB, Sohail Q, 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;14:739-45.
- Voors AA, von Haehling S, Anker SD, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan study (OPTIMAAL study). *Eur Heart J* 2009;30:1187-194.
- Khan SQ, Dhillon OS, O'Brian RJ, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction. *Circulation* 2007;115:2103-10.
- Hernandez-Romero D, Garcia-Salas JM, López-Cuenca A, et al. High-sensitivity troponin T and copeptin in non-ST acute coronary syndromes: implications for prognosis and role of hsTnT and copeptin in non-STEACS. *Scientific World Journal* 2012;2012:578616.
- Fan YH, Zhao LY, Zheng QS, 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;81:327-35.
- Alehagen U, Dahlström U, Rehfeld JF, 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;305:2088-94.
- Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, 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;13:42-9.
- Stoiser B, Mörtl D, Hülsmann M, et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest* 2006;36:771-8.
- Nuehold S, Huelsmann M, Strunck G, et al. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:266-72.
- Neuhold S, Huelsmann M, Strunck G, et al. Prognostic value of emerging neurohormones in chronic heart failure during optimization of heart failure-specific therapy. *Clin Chem* 2010;56:121-6.
- Tentzeris I, Jarai R, Farhan S, et al. Complementary role of copeptin and high-sensitivity troponin in predicting outcome in patients with stable chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:726-33.
- Raskovalova T, Twerenbold RO, Collinson P, 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;3:18-27.
- Lipinki MJ, Escárcega RO, D'Ascenzo F, 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;113:1581-91.
- Body R, Carley S, McDowell G, et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1332-9.
- Möckel M, Searle J, Hamm C, et al. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J* 2015;36:369-76.
- Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:60-8.
- Ray P, Charpentier S, Chenevier-Gobeaux C, 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;30:440-8.
- von Haehling S, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, et al. Copeptin as a prognostic factor for major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2012;162:27-32.
- Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, et al. Predicting prognosis in stable angina - Results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *Br Med J* 2006;332:262-7.
- Schnabel RB, Schulz A, Messow CM, et al. Multiple marker approach to risk stratification in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2010;31:3024-31.
- Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Evaluation of multiple biomarkers of cardiovascular stress for risk prediction and guiding medical therapy in patients with stable coronary disease. *Circulation* 2012;125:233-40.
- Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, et al. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Ann Neurol* 2009;66:799-808.
- Urwyler SA, Schuetz P, Fluri F, et al. Prognostic value of copeptin. One year outcome in patients with acute stroke.

- Stroke 2010;41:1564-7.
30. Katan M, Nigro N, Fluri F, et al. Stress hormones predict cerebrovascular events after transient ischemic attack. *Neurology* 2011;76:563-6.
 31. Meissner J, Nef H, Darga J, et al. Endogenous stress response in Tako-Tsubo cardiomyopathy and acute myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 2011;41:964-70.
 32. Wu AHB, Tabas JA, Vollert JO, et al. Results of novel cardiac biomarkers in Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2012;159:53-5.
 33. Yalta K. Serum copeptin/NT-proBNP ratio: a more reliable index of absolute endogenous stress and prognosis during the course of Tako-Tsubo cardiomyopathy? *Int J Cardiol* 2012;154:376-7.
 34. Yalta K, Sivri N, Yalta T, et al. Copeptin (C-terminal provasopressin): a promising marker arrhythmogenesis in arrhythmia prone subjects? *Int J Cardiol* 2011;148:105.