

Gian Marco De Marchis¹, Mira Katan²

Copeptin als prognostischer Marker beim akuten ischämischen Hirnschlag

Copeptin bringt als erster validierter Blutmarker beim akuten ischämischen Hirnschlag neue prognostische Information gegenüber etablierten Prädiktoren – Resultate aus zwei prospektiven Kohortenstudien.

Copeptin, der C-terminale Teil von Praelpro-Vasopressin, wird in den magnocellulären Neuronen des *Nucleus Supraopticus*, dem *Nucleus Paraventricularis* sowie in den parvocellulären Neuronen des Hypothalamus synthetisiert und zusammen mit Vasopressin und Neurophysin II über die Hypophyse direkt in den Blutkreislauf sezerniert. Die schrittweise proteolytische Spaltung des Praelpro-Vasopressins hat die Freisetzung der Peptide Vasopressin, Neurophysin II und Copeptin in äquimolaren Mengen zur Folge. Die Plasmakonzentration von Copeptin widerspiegelt somit die von Vasopressin [1], ähnlich der Messung des C-Peptids

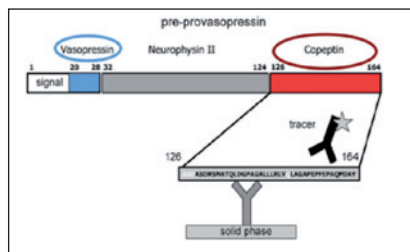


Abbildung 1: Die Plasmakonzentration von Copeptin widerspiegelt die von Vasopressin.

anstelle von Insulin (Abb. 1). Laborchemischer Vorteil der Bestimmung von Copeptin gegenüber Vasopressin sind die einfachere Präanalytik sowie die zuverlässige und reproduzierbare Messung. Vasopressin ist *in vivo* zu einem grossen Teil an Blutplättchen gebunden, was einen Teil der präanalytischen Probleme erklärt. Zudem ist das hormonell wirksame Vasopressin ein kleines (9 Aminosäuren) und sehr instabiles Molekül, dies erschwert die Entwicklung zuverlässiger Antikörper

für einen Sandwich Immunoluminometrischen Assay (LIA). Vasopressin musste also bisher immer mittels aufwendigeren und auch weniger präzisen kompetitiven «Radio-Immunoassays» gemessen werden. Dies resultierte darin, dass Copeptin immer häufiger als ein Surrogatmarker für das schwieriger zu bestimmende Vasopressin genutzt wurde. Es gibt aktuell zwei CE-zertifizierte Copeptin-Assays, den originalen LIA und dessen automatisierten Immunofluoreszenz-Sukzessor (auf der KRYPTOR-Plattform), beide von B.R.A.H.M.S., Thermofisher Scientific. Die analytische Detektionslimite liegt bei <1 pmol/l und der «coefficient of variation» zwischen den Labors liegt bei <20% für Copeptin-Werte >2 pmol/l.

Copeptin als hypothalamischer Stressmarker

Die physiologische Bedeutung von Copeptin ist noch nicht abschliessend geklärt, diskutiert wird eine Rolle als «Chaperone» bei der Faltung und dem Transport des reifenden Vasopressins vom Hypothalamus zur Hypophyse. Als Surrogatmarker widerspiegelt Copeptin die verschiedenen physio- und pathophysiologischen Rollen von Vasopressin. Eine wichtige, aber nicht ganz so bekannte Funktion des Vasopressins ist die – mit Corticotropin-releasing hormone (CRH) – synergistische Aktivierung der hypothalamischen-hypophysären Achse, auch Stress-Achse genannt. Es scheint so zu sein, dass Copeptin das Ausmass des individuellen Stress-Niveaus widerspiegelt [2]. Ein Beispiel von einem akutem Stressor ist der ischämische Hirnschlag. Copeptin ist der erste validierte Blutmarker, der prognostische Information zusätzlich zu etablierten

Prädiktoren beim ischämischen Hirnschlag liefert. Dieser Artikel fokussiert auf die prognostische Aussagekraft von Copeptin bei Patienten mit ischämischen Hirnschlag.

Copeptin als prognostischer Marker beim akuten ischämischen Hirnschlag

Nach den neusten Statistiken der WHO ist der Schlaganfall die häufigste Ursache von schwerer Morbidität und die zweithäufigste Todesursache weltweit. In den ersten Tagen nach einem Schlaganfall ist die Prognose des Patienten oft sehr schwer einzuschätzen; möglich ist sowohl eine drastische Verbesserung als auch Verschlechterung. Eine frühe und verlässliche Bestimmung des «Outcomes» nach einem Schlaganfall ist in sozialer Hinsicht sowie wegen möglicher medizinischer Interventionen von Interesse. Im Weiteren ist das Wissen über die Prognose wichtig, um zum Beispiel das klinikinterne Prozedere eines Patienten mit Schlaganfall (z.B. neurologische Rehabilitation mit dem Ziel Entlassung nach Hause *versus* Suchen eines Pflegeheimplatzes) früh und optimal zu planen. Leider gibt es aber keine prognostischen Modelle, die einfach und schnell in der klinischen Routine auf der Notfallstation gebraucht werden können und die eine sehr präzise und zuverlässige Aussage zum einzelnen Patienten machen können. Ein prognostischer Serum-Biomarker, der schnell und zuverlässig auf dem Notfall bestimmt werden kann, wäre deshalb sehr hilfreich, wenn er zusätzliche Information für die Risiko-Stratifizierung geben könnte. In diesem Kontext wurde Copeptin bei Schlaganfallpatienten in zwei prospektive Kohortenstudien – COSMOS und CoRisk – un-

1 Dr. med. G. M. De Marchis, MSc
Neurologische Klinik, Unispital Basel

2 PD Dr. med. M. Katan, MSc
Neurologische Klinik, Unispital Zürich

tersucht [3, 4]. In der COSMOS-Studie wurden 362 konsekutive Patienten mit einem akuten ischämischen Hirnschlag eingeschlossen. Der Endpunkt war zum einen die Selbständigkeit bzw. Behinderung im Alltag sowie die Mortalität 90 Tage nach dem Schlaganfall. Gemessen wurde der Behinderungsgrad mit dem sogenannten modified Rankin Scale (mRS). Er wurde unterteilt in eine schwere (mRS 3–6) und eine leichte Behinderung (mRS 0–2, was einer vollen Unabhängigkeit im Alltag entspricht). Auf dem Notfall – innerhalb von 72 Stunden nach Symptombeginn – wurde eine venöse Blutentnahme durchgeführt, und die Plasma-Konzentration von Copeptin wurde in einer geblindeten Analyse durch ein LIA bestimmt (B.R.A.H.M.S., Thermo Fisher Scientific). Bei Spitalertritt hatten Patienten mit einer schweren *versus* leichten Behinderung 90 Tage nach dem Hirnschlag einen signifikant höheren medianen Copeptin-Plasmaspiegel. In einem multivariaten Modell, adjustiert für den klinischen Schweregrad des Hirnschlages (National Institute of Health Stroke Scale [NIHSS]), bildgeberischen Schweregrad (Läsionsgrösse in der Magnet-Resonanz-Tomographie), bekannte vaskuläre Risikofaktoren sowie demographische Faktoren, war eine 10-fache Erhöhung von Copeptin mit einer schweren Behinderung unabhängig assoziiert. Zum Beispiel hatte ein Patient mit einer Copeptin-konzentration von 60 pmol/l eine 2,53 höhere Wahrscheinlichkeit, eine schwere Behinderung zu erleiden im Vergleich zu einem Patienten mit einer Copeptin-Konzentration von 6 pmol/l bei sonst gleichem Alter und Hirnschlagschweregrad. Mittels der Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Kurve konnte gezeigt werden, dass Copeptin bei durchschnittlich 73% der Patienten korrekt zwischen einer schweren und leichten Behinderung unterscheiden konnte. Wenn Copeptin mit dem NIHSS in einem multivariaten Modell kombiniert wird, diskriminiert die Kombination aus Copeptin und NIHSS bei durchschnittlich 89% der Patienten korrekt zwischen schwerer und leichter Behinderung. Gegenüber dem NIHSS alleine reklassifizierte die Addierung von Copeptin zum NIHSS (dem Goldstan-

dard für die Prognose) 39% der Patienten (Net Reclassification-Index [NRI]) hinsichtlich Prognose einer schweren Behinderung. Anders als bei der AUC/Diskriminierung, welche rein dichotom ist, erfolgte in dieser Studie die Risiko-Reklassifizierung über >2 Risikokategorien. Eine richtige bzw. falsche Reklassifizierung geschieht dann, wenn ein Patient mit einer schweren Behinderung aufgrund vom Copeptin-Wert in eine höhere bzw. tiefere Risikokategorie gegenüber dem NIHSS alleine reklassifiziert wird. Ein NRI von 39% bedeutet somit, dass die Addierung von Copeptin zum NIHSS netto 39% Patienten korrekt reklassifizierte. Überdies zeigte die COSMOS-Studie, dass Copeptin auch mit der Mortalität innerhalb von drei Monaten unabhängig assoziiert war. COSMOS war die erste Studie, welche die Frage nach einem prognostischen Informationszuwachs gegenüber etablierten prognostischen Faktoren beim akuten ischämischen Hirnschlag evaluierte.

Die CoRisk-Studie hatte zum Ziel, die vielversprechenden Ergebnisse der COSMOS-Studie in einer unabhängigen Patientenkohorte zu validieren. Wie die COSMOS-Studie war die CoRisk-Studie eine prospektive Kohortenstudie, jedoch nun multizentrisch. Zudem wurden Patienten mit Symptombeginn innerhalb 24 Stunden (nicht 72 Stunden) eingeschlossen. In der CoRisk-Studie konnten die Resultate der COSMOS-Studie extern validiert werden: Eine 10-fache Erhöhung von Copeptin auf der Notfallstation war mit einer schweren Behinderung 3 Monate später assoziiert. Copeptin war auch assoziiert mit der Mortalität innerhalb von 3 Monaten sowie Komplikationen während des Spitalaufenthaltes. Auch in der CoRisk-Studie verbesserte die Kombination von Copeptin mit einem validierten Score bestehend aus NIHSS und Patientenalter die prognostische Aussagekraft für schwere Behinderung und Mortalität gegenüber dem NIHSS alleine. Copeptin brachte bei 11,8% der Patienten zusätzliche Information für die Prognose einer schweren Behinderung im Vergleich zu NIHSS/Alter und bei 37,2% für die Prognose der Mortalität innerhalb von drei Monaten.

La copeptine comme marqueur pronostique en cas d'accident vasculaire cérébral ischémique aigu

La concentration plasmatique de copeptine, la partie C-terminale du précurseur de la vasopressine, reflète celle de la vasopressine. Par rapport à la vasopressine, la copeptine a pour avantage de permettre une préanalytique plus simple et des mesures fiables. Une fonction essentielle de la vasopressine consiste à activer de manière synergique l'axe hypothalamo-hypophysaire, également appelé axe du stress, via l'hormone de libération de la corticotrophine. Dans le cadre de l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, deux études de cohorte prospectives (COSMOS et CoRisk) ont démontré que la copeptine en tant que premier marqueur sanguin validé fournissait de nouvelles informations pronostiques. Lors de l'admission à l'hôpital, la copeptine a permis d'augmenter la fiabilité du pronostic de handicap lourd ou de décès dans respectivement 11,8% et 37,2% des cas, par rapport aux deux principaux facteurs prédictifs que sont l'âge et le degré de gravité de l'AVC. Ce constat est pertinent sur le plan clinique car l'identification de patients présentant un pronostic défavorable permet de prendre à temps des mesures ciblées afin d'éviter aux patients un handicap lourd ou le décès.

Fazit

Zusammenfassend ist Copeptin der erste validierte Blutmarker, welcher bei Patienten mit einem akuten Hirnschlag klinisch relevante zusätzliche prognostische Information zu den etablierten Prädiktoren liefert. Im klinischen Alltag ist das relevant, weil viele Patienten und Angehörige als Erstes nach der Prognose fragen. Überdies kann eine prompte Identifizierung von Patienten mit einer schlechten Prognose helfen, gezielte und gegebenenfalls intensivere Massnahmen zu ergreifen, um Ihnen eine schwere Behinderung oder sogar den Tod zu ersparen.

Korrespondenz:
Gianmarcodemarchis@me.com

Referenzen

- 1 Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clinical chemistry* 2006;52(1):112–9.
- 2 Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro endocrinology letters* 2008;29(3):341–6.
- 3 Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, et al. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Annals of neurology* 2009;66(6):799–808.
- 4 De Marchis GM, Katan M, Weck A, et al. Copeptin adds prognostic information after ischemic stroke: results from the CoRisk study. *Neurology* 2013;80(14):1278–86.