

Troponin I vid misstänkt hjärtinfarkt

2020-10-27

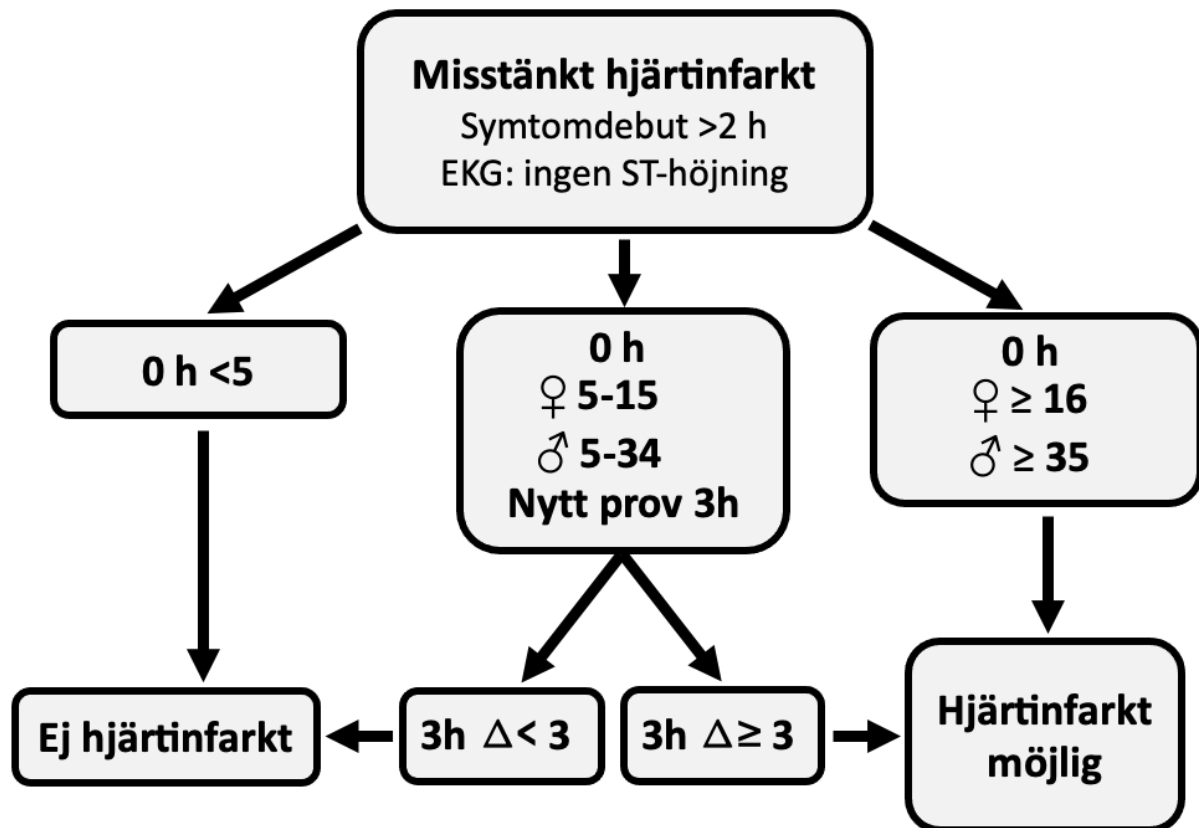
Indikationer att beställa troponin I-prov är klinisk misstanke om akut koronart syndrom (AKS/ACS) eller annan hjärtskada.

High-STEACS uteslutnings algoritm (enhet: ng/L)

Tolkning av troponin I utan ST-höjning på EKG och med minst två timmar sedan symtomdebut

- Om <5 ng/L på första provet– hjärtinfarkt utesluten
- Om 5–15 ng/L hos kvinnor respektive 5–34 ng/L hos män: ta nytt prov efter 3 tim.
 - Om förändring <3 ng/L: hjärtinfarkt utesluten.
 - Om förändring ≥ 3 ng/L: hjärtinfarkt möjlig.
- Om första provet ≥ 16 ng/L hos kvinnor eller ≥ 35 ng/L hos män: hjärtinfarkt möjlig.

Flödesschema för High-STEACS uteslutnings algoritm (enhet: ng/L)



Vetenskaplig bakgrund:

Under åren 2014 – 2019 har stora välgjorda retrospektiva studier (1-5) samt en analys där data från dessa studier analyserats som ett data-set (6) indikerat att det är säkert att utesluta hjärtinfarkt på akuten om patientens första troponin I värde är <5 ng/L mätt med Abbotts hög-känsliga metod som nu blir regiongemensam i VGR.

HISTORC studien (7), som är den första studien som testar detta prospektivt, presenterades på European Society of Cardiology (ESC) mötet i Paris 2019.

Studien randomiserade ca 40 000 patienter som sökte på 10 olika akutmottagningar med misstänkt akut koronart syndrom till antingen "usual care", som ofta innebar troponin I-prov 0, 3 och 6 efter ankomst till akuten, eller till High-STEACS uteslutnings algoritm enligt figuren ovan. Patienter med ST-höjning på EKG eller symtomtid under två timmar uteslöts från studien. Kvar var ca 32 000 patienter, som i 85% av fallen hanterades enligt hur de randomiserades. Mediantiden som patienterna vistades på akuten minskade från cirka tio timmar till sju timmar, andelen som lades in sjönk från 47 % till 36 % och andelen patienter som undersöktes med seriella troponin I-mätningar sjönk från 44 % med "usual care" till 32 % för High-STEACS uteslutningsalgoritm. Det förelåg ingen skillnad i antalet hjärtinfarkter hjärtinfarkt, hjärtdöd vid uppföljning efter 30 dagar och ett år eller återkomst till akuten inom ett år. Andelen deltagare i studien som dog eller fick hjärtinfarkt efter akutbesöket var i paritet med retrospektiva studier. Slutsatsen är att det är säkert att använda High-STEACS uteslutningsalgoritm

Gruppen som gjort HISTORIC studien har i retrospektiva material visat att om man kombinerar de risk-score som utvecklats för akut koronart syndrom, t ex Heart score, TIMI score eller GRACE score med High-STEACS uteslutnings algoritm får man fler falskt positiva resultat utan att hitta fler infarkter(8). Slutsatsen som de drar är att High-STEACS uteslutnings algoritm inte skall kombineras med riskscore.

Flera retrospektiva studier indikerar att det är säkert att utesluta hjärtinfarkt om man enbart har en timme mellan proven då patientens första prov ligger i "gråzonen", mellan 5-15 ng/L för kvinnor och 5-34 ng/L för män (4, 5). Även om detta förespråkas i rekommendationer från ESC (9) anser de som gjort HISTORIC-studien att 0/1-timmarsalgoritmer är otillräckligt testade (A. Chapman, pers. komm).

Skillnad mellan troponin T (TnT) och troponin I (TnI)

1. TnI når högre värden tidigt i hjärtinfarktförloppet

Vid akut hjärtmuskelskada lakas TnI ut snabbare än TnT och TnI når därför högre värden tidigt i förloppet (10). Vid ST-höjningsinfarkt som reperfunderas med PCI kan TnI nå 20 gånger högre värden än TnT hos samma patient(11). Patienter med snabba flimmer och små typ II-infarkter med förväntat TnT omkring 100–300 ng/L har ibland TnI-värden på flera tusen. Den som byter från TnT till TnI kan alltså tro att infarktstorleken har ökat efter bytet.

2. Patienter utan hjärtinfarkt har lägre TnI-värden

Medianvärdet, det vanligaste värdet, för TnT ligger runt 6-10 ng/L i blandade populationer. Medianvärdet för TnI i samma populationer är cirka 2-5 ng/L (12, 13). Trots detta är den 99:e percentilen, den troponin nivå som 99% av friska ligger under

och som används som hjärtinfarktsgräns, högre för TnI än TnT, framförallt hos män. Vi förväntar oss färre falskt positiva svar med TnI-analysen jämfört med TnT-analysen.

3. Könsspecifika gränsvärden

Män utan akut hjärtskada har cirka dubbelt så höga TnT- och TnI-nivåer som kvinnor (14). Ändå ger könsspecifika gränsvärden inte säkert bättre korttids utfall i de studier som gjorts (15, 16). I High-STEACS-gruppens studier har man valt att använda könsspecifika gränsvärden och därför införs dessa också i VGR.

4. TnI-analysen har mer problem med interferens

Den vanligaste typen av interferens som vi känner till är makro-TnI, det vill säga ett långlivat komplex mellan TnI och en antikropp (17). Det leder till stabila ökning av TnI utan ökat läckage från hjärtat och anses vara ofarligt (18). Då TnI-ökningen är stabil över tid och inte stämmer med andra utredningsresultat kan man misstänka makro-TnI. Detta gäller speciellt om patienten har känd autoimmun sjukdom eller tidigare genomgått myokardit eller annan hjärtskada. Analys för Makro-TnI finns uppsatt på centrallaboratoriet på Sahlgrenska sjukhuset.

5. Skelettmuskelskada ger inte TnI-ökningar

Om man mäter TnT och TnI i extrakt från human skelettmuskel får man ett mätvärde för TnT men inte för TnI. Vid skelettmuskelskada eller myosit kan TnT vara ökat utan att hjärtat är skadat. Detta gäller inte TnI (19).

Information till laboratorier

Troponin I svaras ut utan decimaler. Konventionella avrundningsregler används. Lägsta värdet som svaras ut är 5 ng/L, det vill säga mätvärden upp till 4.5 ng/L. Värdet under 4.5 ng/L svaras ut som "<5 ng/L". Värdet över 100 avrundas till två signifikanta siffror, 134 ng/L blir 130 ng/L, 1467 ng/L blir 1500 ng/L och 21345 ng/L blir 21000 ng/L. Vid värden över 50 000 späds provet. Troponin I når ibland 20 gånger högre värden än troponin T hos samma hjärtinfarktpatient (20) och det är viktigt att läkaren alltid kan följa dynamiken. Om patienten är en man enligt personnummer svaras värden över 34 ng/L ut med stjärna/rödmarkering/motsvarande. Om patienten är en kvinna enligt personnummer svaras värden över 15 ng/L ut med stjärna/rödmarkering/motsvarande

Ola Hammarsten

överläkare och ämnesprofessor i klinisk kemi

Annica Ravn-Fischer

MD, PhD, Docent, Överläkare Kardiologi

Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Referenser

1. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, et al. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin i vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014;35:2303-11.
2. Shah AS, Anand A, Sandoval Y, Lee KK, Smith SW, Adamson PD, et al. High-sensitivity cardiac troponin i at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: A cohort study. *Lancet* 2015;386:2481-8.
3. Chapman AR, Lee KK, McAllister DA, Cullen L, Greenslade JH, Parsonage W, et al. Association of high-sensitivity cardiac troponin i concentration with cardiac outcomes in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA* 2017;318:1913-24.
4. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Koechlin L, Meier M, Troester V, et al. High-sensitivity cardiac troponin i assay for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2019;65:893-904.
5. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Badertscher P, Wildi K, Puelacher C, et al. Clinical validation of a novel high-sensitivity cardiac troponin i assay for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2018;64:1347-60.
6. Neumann JT, Twerenbold R, Ojeda F, Sorensen NA, Chapman AR, Shah ASV, et al. Application of high-sensitivity troponin in suspected myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;380:2529-40.
7. Bularga A, Lee KK, Stewart S, Ferry AV, Chapman AR, Marshall L, et al. High-sensitivity troponin and the application of risk stratification thresholds in patients with suspected acute coronary syndrome. *Circulation* 2019.
8. Chapman AR, Hesse K, Andrews J, Ken Lee K, Anand A, Shah ASV, et al. High-sensitivity cardiac troponin i and clinical risk scores in patients with suspected acute coronary syndrome. *Circulation* 2018;138:1654-65.
9. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 esc guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation of the european society of cardiology (esc). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
10. Starnberg K, Friden V, Muslimovic A, Ricksten SE, Nystrom S, Forsgard N, et al. A possible mechanism behind faster clearance and higher peak concentrations of cardiac troponin i compared with troponin t in acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2020;66:333-41.
11. Solecki K, Dupuy AM, Kuster N, Leclercq F, Gervasoni R, Macia JC, et al. Kinetics of high-sensitivity cardiac troponin t or troponin i compared to creatine kinase in patients with revascularized acute myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:707-14.
12. Hijazi Z, Siegbahn A, Andersson U, Lindahl B, Granger CB, Alexander JH, et al. Comparison of cardiac troponins i and t measured with high-sensitivity methods for evaluation of prognosis in atrial fibrillation: An aristotle substudy. *Clin Chem* 2015;61:368-78.
13. Kimenai DM, Martens RJH, Kooman JP, Stehouwer CDA, Tan FES, Schaper NC, et al. Troponin i and t in relation to cardiac injury detected with electrocardiography in a population-based cohort - the maastricht study. *Sci Rep* 2017;7:6610.
14. Kimenai DM, Janssen E, Eggers KM, Lindahl B, den Ruijter HM, Bekers O, et al. Sex-specific versus overall clinical decision limits for cardiac troponin i and t for the diagnosis of acute myocardial infarction: A systematic review. *Clin Chem* 2018;64:1034-43.
15. Shah ASV, Ferry AV, Mills NL. Cardiac biomarkers and the diagnosis of myocardial infarction in women. *Curr Cardiol Rep* 2017;19:40.
16. Kavsak PA, Worster A, Shortt C, Ma J, Clayton N, Sherbino J, et al. High-sensitivity cardiac troponin concentrations at emergency department presentation in females and males with an acute cardiac outcome. *Annals of clinical biochemistry* 2018;55:604-7.
17. Warner JV, Marshall GA. High incidence of macrotroponin i with a high-sensitivity troponin i assay. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:1821-9.
18. Lindahl B, Venge P, Eggers KM, Gedeberg R, Ristiniemi N, Wittfooth S, Pettersson K. Autoantibodies to cardiac troponin in acute coronary syndromes. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2010;411:1793-8.
19. Rittoo D, Jones A, Lecky B, Neithercut D. Elevation of cardiac troponin t, but not cardiac troponin i, in patients with neuromuscular diseases: Implications for the diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2411-20.
20. Laugaudin G, Kuster N, Petiton A, Leclercq F, Gervasoni R, Macia JC, et al. Kinetics of high-sensitivity cardiac troponin t and i differ in patients with st-segment elevation myocardial infarction treated by primary coronary intervention. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;5:354-63.