

Utskrivningsdiagnoser ved forhøyede troponin T-verdier



Medisin
og vitenskap

Fra kardiologisk hold er det nylig foreslått nye kriterier for diagnosen akutt hjerteinfarkt. I disse har troponinene fått en sentral rolle. Vi ønsket å estimere hva en anvendelse av disse kriterier ville ha betydd for diagnosesettingen ved Ullevål sykehus i år 2000.

Fra sykehusdatabasene trakk vi ut 3461 pasienter som hadde fått målt troponin T-nivået. Deres maksimale troponin T-verdier ble sammenholdt med utskrivningsdiagnosene. Bare én diagnose basert på ICD-10-kodene ble selektert per pasient, og i en prioritert rekkefølge som favoriserte diagnoser som var forventet å gi troponin T-økning.

Dersom de nye diagnostiske kriterier var blitt fulgt, ville antall pasienter med diagnosen hjerteinfarkt økt med 17, 33 eller 61 % avhengig av om beslutningsgrensene for akutt hjerteinfarkt hadde vært 0,20; 0,10 eller 0,03 µg/l.

Hos pasienter med økt troponin T-nivå uten diagnosen akutt koronarsykdom var hjertesvikt og atrieflimmer de hyppigste diagnosene. Andre, ikke-kardiale diagnoser omfattet særlig nyresykdommer, sepsis og ulike akutte lungesykdommer.

De nye diagnostiske kriteriene vil gi betydelig økning i registrert insidens av hjerteinfarkt og økt registrert forekomst av forhøyede troponinverdier hos pasienter uten akutt koronarsykdom. Graden av økning avhenger sterkt av hvor lavt beslutningsgrensen for troponin T settes.

Kardialt troponin T i blodet regnes i dag som en nærmest 100 % spesifikk markør på myokardskade (1, 2). Troponin T viser også en meget høy diagnostisk sensitivitet. Man har beregnet at en akutt skade av bare 1 g myokard er tilstrekkelig til å gi målbar økning i blodet (3). Bestemmelsene av troponin T så vel som kardialt troponin I, som viser tilsvarende diagnostiske egenskaper, har radikalt endret den klinisk-biokjemiske infarktdiagnostikk.

Erfaringene med troponinene har ført til at en ekspertgruppe av europeiske og amerikanske kardiologer, med assistanse fra andre medisinske spesialistgrupper, nylig har fore-

Johan H. Strømme

j.h.stromme@ioks.uio.no

Klinisk kjemisk avdeling

Laboratoriemedisinsk divisjon

Sigrun Halvorsen

Hjertemedisinsk avdeling

Hjerte/lungemedisinsk senter

Per Frederichsen

IT-avdelingen

Ullevål universitetssykehus

0407 Oslo

Strømme JH, Halvorsen S, Frederichsen P.

Diagnoses and maximal troponin T values of patients discharged from hospital.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3041–5.

Background. New criteria for diagnosing acute myocardial infarction, in which the cardiac troponin T or I plays a central role, have recently been proposed. We wanted to estimate what an application of these criteria would have meant for the diagnoses given patients discharged from our hospital in 2000.

Material and methods. From the hospital data bases, 3,461 in-hospital patients were identified in whom troponin T levels in blood had been determined. Maximal troponin T levels and diagnoses on discharge were recorded. Only one diagnosis was used for each patient. The diagnoses were selected in a priority order favouring those diseases that are known most often to cause increased troponin T levels, starting with the codes for acute myocardial infarction.

Results. By applying the new criteria, the number of patients with myocardial infarction was estimated to increase 17 %, 33 % and 61 % depending on the decision level for troponin T used, 0.20, 0.10 or 0.03 µg/l, respectively. Congestive heart failure and atrial fibrillation were the most frequent cardiac diagnoses in patients with increased troponin T level without evidence of acute coronary syndromes. Other, non-cardiac diagnoses included renal diseases, sepsis, and acute lung diseases.

Interpretation. Application of the new diagnostic criteria will markedly increase the recorded incidence of acute myocardial infarction. The number of positive troponin T values in patients without acute coronary syndromes will increase progressively by lowering the diagnostic decision level of troponin T.

☞ Se også side 3040

slått å endre kriteriene for diagnosen akutt hjerteinfarkt (3). I forslaget inngår en økning av hjertemarkører i blodet, spesielt de kardiale troponinene T og I, som en forutsetning for å stille diagnosen akutt hjerteinfarkt. Videre er det foreslått at beslutnings-

grensene for påvisning av en slik økning for troponinens vedkommende bør senkes i forhold til det som har vært vanlig å anvende til nå. F.eks. vil grensene for troponin T for påvisning av hjerteinfarkt etter denne anbefaling kunne bli senket til 0,03–0,05 µg/l (4, 5), mens det til nå ved Ullevål sykehus har vært vanlig å bruke ca. 0,20 µg/l (6). Skulle en slik lav beslutningsgrense bli gjort gjeldende, ville den registrerte insidensen av små infarkter øke betydelig.

Det er viktig å være oppmerksom på at selv om de kardiale troponiner er absolutt hjertespesifikke, er de ikke spesifikke markører på akutt koronarsykdom. Flere andre hjertesykdommer er vist å kunne gi unormal økning av troponiner i blodet (7). Forekomsten av troponinøkninger som ikke skyldes akutt koronarsykdom, må derfor forventes å øke betraktelig når beslutningsgrensen senkes, fordi disse tilstandene kanskje særlig gir lette troponin T-økninger.

Ved Ullevål sykehus, der troponin T i tre år har inngått i den ordinære klinisk-biokjemiske infarktstatus på døgnbasis, har vi derfor vært interessert i å undersøke hvilke hoved- eller bidiagnoser som pasienter med økt troponin T-nivå er gitt i den ordinære sykehusrutine. Dermed skulle vi også få et inntrykk av omfanget av de troponin T-økninger som ikke er blitt oppfattet å være betinget i akutt koronarsykdom.

Tabell 1 Pasientene delt inn etter nivået for den enkelte pasients maksimale troponin T-verdi

| Intervaller (µg/l) | Antall pasienter |
|--------------------|------------------|
| < 0,03 | 2 319 |
| 0,03–0,09 | 454 |
| 0,10–0,19 | 154 |
| ≥ 0,20 | 534 |
| Totalt | 3 461 |

Materiale og metode

Alle pasienter innlagt i Ullevål sykehus i tiden 1.1.–1.10. 2000 som i diagnostisk hensikt hadde fått målt troponin T-nivået i blodet, ble inkludert. Ut fra sykehusets database for klinisk-biokjemiske resultater hentet vi den maksimale troponin T-verdi som var registrert på hver pasient, og fra pasientdatabasen hentet vi ut hoveddiagnosen og bidiagnosene (opptil 15 forskjellige). Dersom troponin T-nivået bare var målt i én prøve, ble denne verdien brukt. Da pasientene ofte hadde ligget ved flere avdelinger under samme sykehusopphold, la vi vekt på å finne de diagnoser som den avdeling som hadde mottatt svaret på den maksimale troponin T-verdi,

hadde stilt. Det ble ikke i etterhånd gjort noen revisjon av de diagnoser som rutinemessig var blitt satt av avdelingen. Pasientene ble fordelt etter troponin T-nivået i fire grupper, som vist i tabell 1.

Troponin T-nivået ble bestemt i serum fra sentrifugerte blodprøver uten tilsetning i løpet av en halv til en time etter prøvetaking. Noen få ganger kan heparinplasma i stedet for serum ha blitt analysert. Dette har senere vist seg å kunne gi lavere verdier enn dem man finner i serum (8). Troponin T ble analysert med immunokjemisk metodikk og elektrokjemoluminiscens-teknikk i en Eleysys-2010 analysemaskin. Både reagenser og utstyr var levert fra Roche Diagnostics Norge. Bestemmelsene ble foretatt fortløpende i laboratoriets ordinære 24-timers virksomhet (6). Analytisk reproducerbarhet mellom-serie/mellom-dag lå med en variasjonskoeffisient på 4–6% ved et troponin T-nivå på 0,10–0,20 µg/l.

I den rutinemessige diagnostikk inntil 2001 ble resultater større eller lik 0,10 µg/l betraktet som patologiske, men som beslutningsgrense for diagnosen akutt infarkt ble 0,20 µg/l gjennomgående brukt som rettesnor (6). Disse beslutningsgrenser ble ikke oppfattet som absolutte, idet kliniske symptomer, EKG og resultatene av andre hjertemarkører som CK-MB_{masse} også ble tatt i betraktning ved diagnosesettingen.

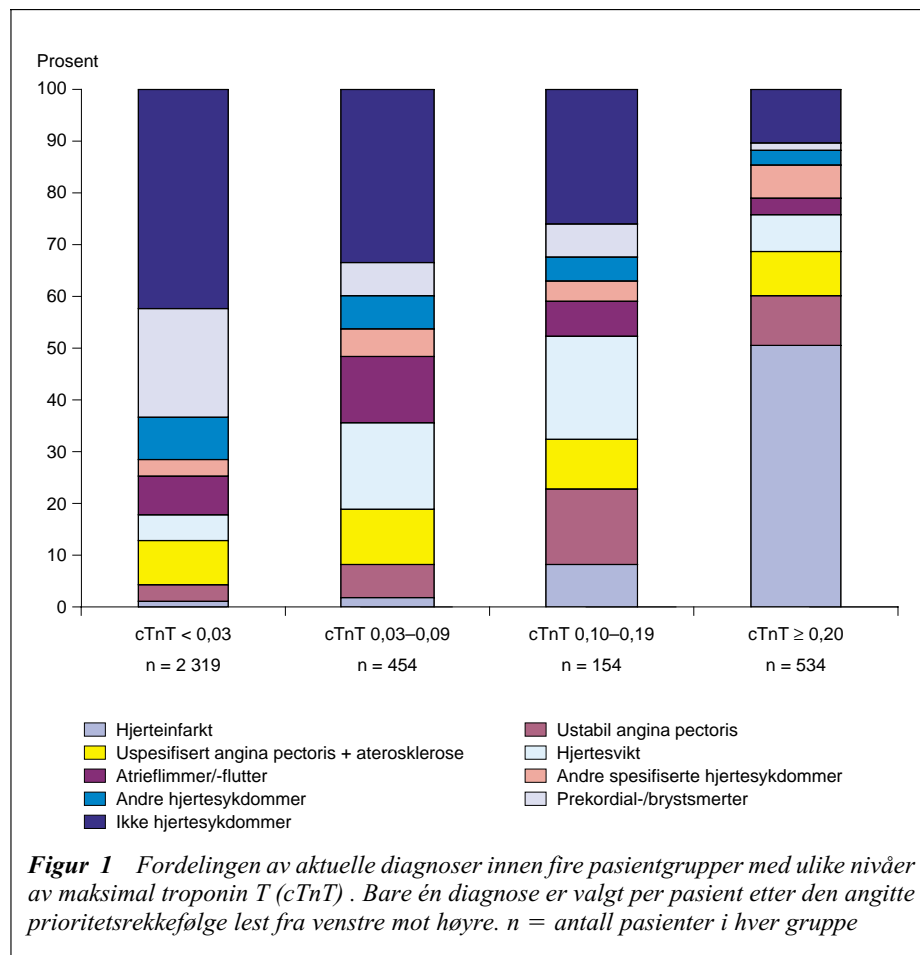
Databehandling

Som søke-, sorterings- og utvelgelsesverktøy både i sykehusets klinisk-kjemiske database og i pasientdatabasen ble SAS programvare (SAS Institute Inc, USA) anvendt. Egne søkeprogrammer ble laget ut fra definerte søkekriterier. Den nye pasientdatabasen som ble bygd opp basert på disse kriterier, bestod av pasientidentitet, prøveidentitet, resultat av den maksimale troponin T-verdien (sammen med eventuelle resultater av CK, CK-MB, og myoglobin fra samme prøve) samt pasientenes hoved- og bidiagnoser kodifisert etter ICD-10-systemet sammen med identiteten til de avdelinger som satte diagnosene.

Innen hver av de fire grupper av pasienter (tab 1) ble antall pasienter med samme diagnose (ICD-10-kode) telt opp etter følgende prioriterte rekkefølge:

- Spesifiserte hjertediagnoser som er kjent, eller må kunne forventes, å gi økning av troponinnivået i blodet. Hyppigste diagnoser var akutt koronarsykdom, akutt hjertesvikt og atrieflimmer. Andre slike diagnoser var f.eks. andre hjertearytmier, myokarditt, perikarditt, endokarditt samt hjerteopererte og PTCA-behandlede pasienter. Pasienter med disse diagnosene utgjorde et lite antall, de er i figurene 1 og 2 samlet under betegnelsen «andre spesifiserte hjertesykdommer».

- Summen av andre hjertediagnoser (uspesifisert) der man ikke ville forvente at akutt myokardskade skulle foreligge (diverse kroniske hjertesykdommer).



– Summen av andre ikke-hjarterelaterte diagnoser. Det ble også foretatt optelling av utvalgte diagnoser i denne gruppen.

Bare én diagnose ble registrert per pasient. Det betydde at når en diagnosekode ble funnet blant den enkelte pasients hoveddiagnose eller bidiagnoser, ble pasienten fjernet fra databasen. Dermed virket prioritetsrekkefølgen inn på det antall som ble funnet innen hver diagnosegruppe, fordi diagnoser som ble prioritert lavere også kunne finnes hos de pasienter som ble fjernet fra databasen. Den anvendte prioritetsrekkefølge er gitt i figur 1, der man vil se at akutt hjerteinfarkt er topprioritert. Det vil si at ingen av disse skulle være oversett.

Resultater

Maksimalverdiene for troponin T når flere prøver i serie ble bestemt, eller verdiene på enkeltprøver, var under 0,03 µg/l hos 67% av de 3 461 pasienter der troponin T var rekvirert (tab 1). 15% av verdiene lå over den anvendte beslutningsgrense for akutt hjerteinfarkt på 0,20 µg/l.

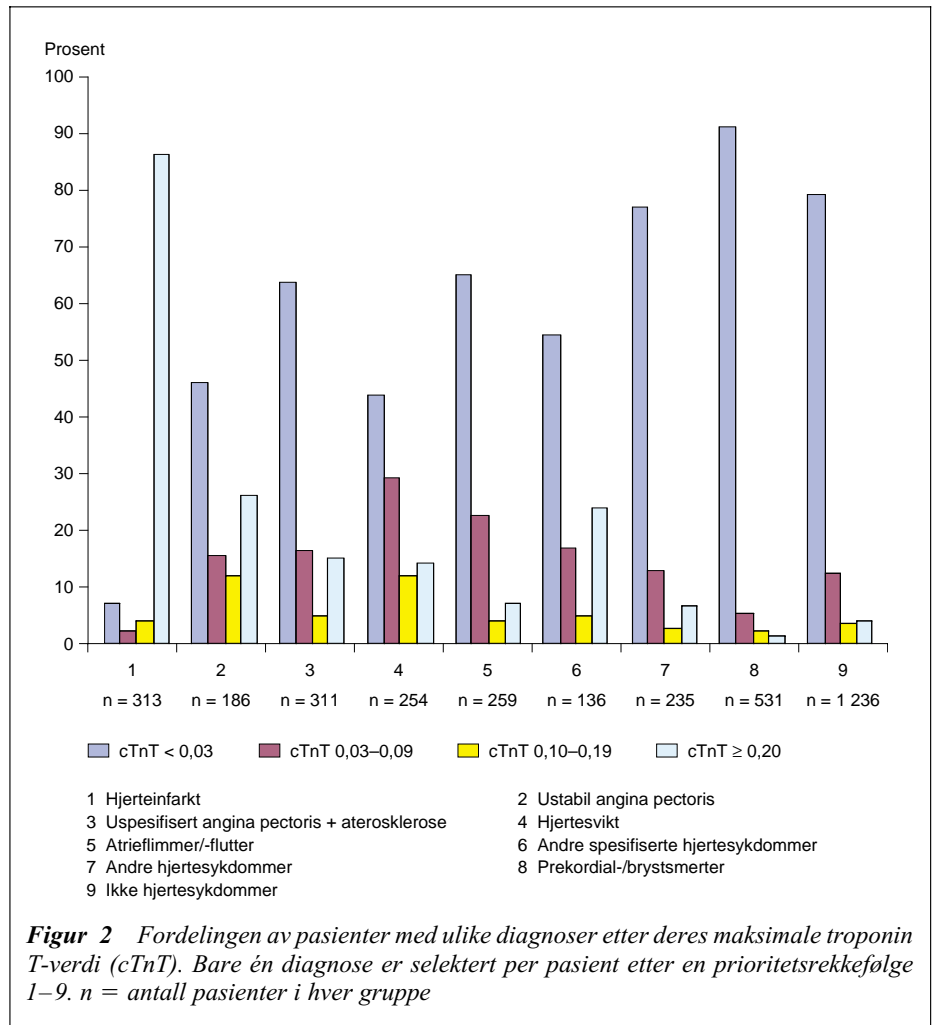
I gruppen pasienter med laveste troponin T-verdier (n = 2 319), var 61% av prøvene rekvirert fra ikke-medisinske avdelinger, mens 93% av diagnosene var satt av de medisinske avdelinger. I gruppen pasienter med troponin T-nivå \geq 0,03 µg/l (n = 1 142) skjedde både rekvireringen og diagnosesettingen fra de medisinske avdelinger i over 90% av tilfellene, og 49% av diagnosene var satt av Hjertemedisinsk avdeling.

Figur 1 viser hvorledes utskrivningsdiagnosene prosentvis fordelte seg på pasientgruppene innen de fire troponin T-intervallene. 51% av pasientene i gruppen med troponin T \geq 0,20 hadde fått diagnosen hjerteinfarkt (median troponin T-verdi 2,37; 95% percentilintervall 0,23–9,50) og 9,2% diagnosen ustabil angina (median troponin T-verdi 0,40; 95% percentilintervall 0,22–5,20). Av de øvrige pasientene i denne gruppen hadde 8,8% fått diagnosen uspesifisert angina pectoris/aterosklerotisk hjertesykdom (median troponin T-verdi 0,51; 95% percentilintervall 0,20–7,70) mens 6,9% hadde fått diagnosen hjertesvikt eller atrieflimmer (median troponin T-verdi 0,39; 95% percentilintervall 0,27–1,02). 10% av pasientene med troponin T \geq 0,20 hadde ikke fått hjarterelaterte diagnoser i det hele tatt.

I gruppene med troponin T-verdier 0,03–0,09 og 0,10–0,19 utgjorde pasientene med hjertesvikt og atrieflimmer relativt store fraksjoner, henholdsvis 16,5/19,5% og 13/7%.

I gruppen av pasienter med troponin T-verdier under 0,03 µg/l hadde 27 pasienter diagnosen akutt hjerteinfarkt. Ved retrospektiv gjennomgang av deres journaler fant man at de fleste hadde flere dager gammelt infarkt og var henvist fra andre sykehus for koronarangiografisk utredning.

Figur 2 viser hvorledes de enkelte diagno-



Figur 2 Fordelingen av pasienter med ulike diagnoser etter deres maksimale troponin T-verdi (cTnT). Bare én diagnose er selektert per pasient etter en prioritetsrekkefølge 1–9. n = antall pasienter i hver gruppe

segrupper prosentvis fordelte seg på hver av de fire troponin T-nivåer. I hjertesviktgruppen og atrieflimmer/fluttergruppene var forekomsten størst i de to nederste nivåer. 15% av hjertesviktspasientene og 7% av atrieflimmer/flutterpasientene hadde troponin T-verdier over 0,20 µg/l. Det var liten forskjell i troponin T-profilen mellom pasientgruppene med ustabil angina og uspesifisert angina/aterosklerotisk hjertesykdom. Pasienter med diagnosen prekordialsmerter/brystmerter var den diagnosegruppen som hadde lavest fraksjon med troponin T over 0,03.

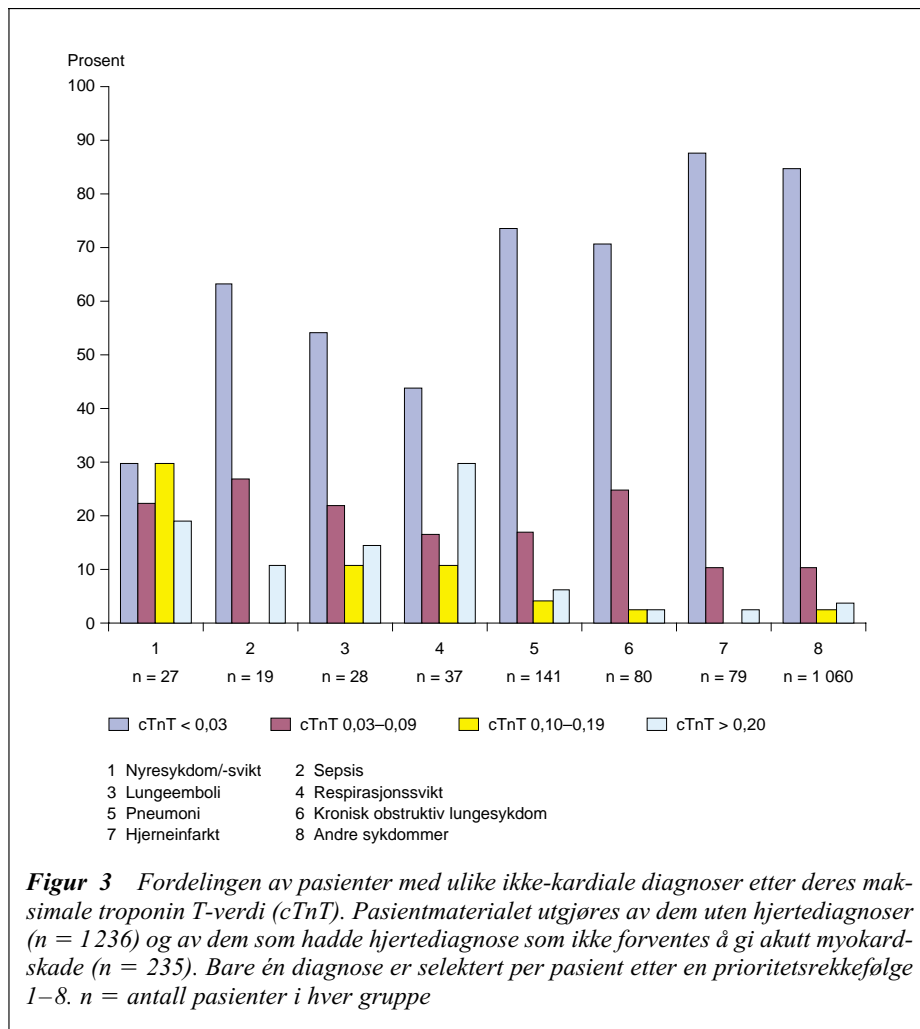
Figur 3 viser hvorledes de enkelte diagnoser prosentvis fordelte seg innen hver av de fire troponin T-nivåer hos de 1 471 pasienter i hovedgruppene «andre hjertesykdommer» og «ikke hjertesykdommer» (fig 2). Relativt mange pasienter med nyresvikt og sepsis hadde troponin T-verdier over 0,03, men dette gjaldt også mange lungesyke, pasienter med lungeemboli, forskjellige former for respirasjonssvikt, pneumoni og akutt forverring av kronisk obstruktiv lungesykdom.

Tabell 2 viser at antall infarktdiagnoser vil avhenge av nivået for den beslutningsgrense som anvendes. Dersom konsensusdokumentets kriterier var blitt fulgt (3), det vil si at også pasienter med økt troponin T-

verdier og diagnosene ustabil angina (ICD-10 I20.0), uspesifisert angina pectoris (I20.1–9) og aterosklerose (I25.1,9) hadde fått infarktdiagnosen, ville antall pasienter med hjerteinfarkt ha økt med 17%, 33% eller 61% avhengig av om beslutningsgrense for troponin T var 0,20; 0,10 eller 0,03 µg/l (tab 2). Antakelig hadde også noen av pasientene med hjertesvikt eller atrieflimmer og økte troponin T-verdier hjerteinfarkt (tab 2). Disse kommer i så fall i tillegg.

Diskusjon

I de europeiske og amerikanske kardiologers konsensusforslag til kriterier for diagnosen akutt hjerteinfarkt er troponin T- og I-nivået gitt en helt avgjørende rolle (3). Dette er gjort ut fra den unike diagnostiske spesifisitet og sensitivitet som disse markører viser. Dersom troponin T-nivået skal vise en betydelig økt sensitivitet, forutsetter det imidlertid at beslutningsgrensen senkes i forhold til det som har vært vanlig å anvende frem til nå. Nyere undersøkelser taler for at det er riktig og ønskelig. Man har f.eks. i FRISC-undersøkelsen kunnet vise at pasienter med ustabil angina som har troponin T-nivå $>$ 0,06 hadde dårligere treårsprognose enn



dem med troponin T < 0,06 (9). Nylig har den samme gruppe fra FRISC II-studien kunnet vise tilsvarende for ettårsprognosen dersom grensen for troponin T senkes til 0,03 eller 0,01 (4).

Man må kunne gå ut fra at troponin T, som har inngått i sykehusets faste klinisk-biokjemiske infarktregime i tre år, ble mest konsekvent analysert hos pasienter som var mistenkt for akutt koronarsykdom. Dette sammenholdt med at disse diagnoser ble topprioritert ved vår seleksjon av pasienter fra databasen, gjør det sannsynlig at det er

hos disse pasienter at denne studien best avspeiler sykehusets diagnostiske rutiner. Det skulle tale for diagnostisk kvalitet at 94 % av diagnosene hos pasientene med troponin T \geq 0,03 var satt av de indremedisinske avdelinger, og halvparten av dem igjen av kardiologisk avdeling. Ut fra dette var det derfor overraskende at 26 % av pasientene med ustabil angina hadde en troponin T-verdi \geq 0,20, og at 15 % av pasientene med uspesifisert angina eller aterosklerose viste det samme. Senkes beslutningsgrensen til 0,03, ville disse tall ha økt til henholdsvis 54 % og

36 %. Det synes oss åpenbart at vi ved Ullevål sykehus i 2000 må ha underestimert den diagnostiske betydning av troponin T kraftig, ikke minst sett i forhold til hvor stor diagnostisk styrke som det nå internasjonalt tillegges denne hjertemarkøren.

Dersom de nye diagnostiske kriterier for akutt hjerteinfarkt skulle ha vært anvendt på det foreliggende pasientmaterialet, ville antall pasienter med hjerteinfarkt ha økt betydelig, og markert økende avhengig av hvor lavt den diagnostiske beslutningsgrense for troponin T hadde vært satt. De nye kriteriene stiller imidlertid krav til at det i tillegg til en troponinøkning skal være EKG-tegn eller kliniske symptomer på iskemi for å stille diagnosen akutt hjerteinfarkt. Det settes videre krav til at troponinnivået skal vise «typisk økning og fall». Problemet med det siste er at dette forekommer ved mange tilstander som gir akutt myokardskade.

Når det gjelder ikke-koronart betingede hjertesykdommer med myokardskade, fant vi som ventet at manifest hjertesvikt og akutt atrieflimmer ofte gav forhøyede troponin T-nivåer. Begge tilstander kan være ledsaget av takykardi og hypoksi som kan lede til mer eller mindre myokardiskemi. Også ved andre hjertesykdommer ble det vist troponinøkning i blodet. Oftest var økningen i disse tilfeller moderat, slik at en senking av beslutningsgrensen vil øke antallet positive troponin T-verdier fra disse grupper forholdsvis mye.

Et betydelig antall pasienter uten hjertediagnose verken som hoved- eller bidiagnose, viste troponinøkning. Dette er velkjent ved nyresvikt (10, 11), og sepsis (12). Det er overbevisende holdepunkter for at økningen kommer fra hjertet, i hvert fall ved nyresvikt (13). Når det gjelder troponinøkning ved lungesykdommer, har det tidligere vært lite omtalt i litteraturen (14), bortsett fra et par studier som viste nivåøkning av troponin I (15) og T (16) ved lungeemboli. Begge artikler setter dette i sammenheng med dysfunksjon av høyre ventrikel. Vi fant at en firedel av pasientene med lungesvikt hadde maksimal troponin T-verdi \geq 0,20, mens økningen ved pneumoni og kronisk obstruktiv lungesykdom for det meste lå i området 0,03–0,09. Om dette er forårsaket av den ledsagende hypoksi eller det skyldes en form for ventrikkeldysfunksjon, gir denne studien ingen pekepinn om.

Det må understrekes at resultatene presentert i figur 3 bare viser at økte verdier hos disse pasientgrupper kan forekomme. Det gir ikke noe sant bilde av den prosentvise fordeling av disse pasienter innen troponin T-nivåene blant annet fordi troponin T bare er blitt undersøkt hos noen få av pasientene med disse diagnosene. Det samme gjelder for alle diagnosegrupper unntatt koronarsykdommene.

Litteratur →

Tabell 2 Utskrivningsdiagnosene fordelt etter tre ulike beslutningsgrenser (fire intervaller) for troponin T

| Diagnose | < 0,03 µg/l | \geq 0,03 µg/l | \geq 0,10 µg/l | \geq 0,20 µg/l | Sum |
|--|-------------|------------------|------------------|------------------|-------|
| Hjernteinfarkt | 22 | 291 | 284 | 271 | 313 |
| Ustabil angina pectoris | 86 | 100 | 71 | 49 | 186 |
| Uspesifisert angina pectoris + aterosklerose | 199 | 112 | 62 | 47 | 311 |
| Hjertesvikt | 112 | 142 | 67 | 37 | 254 |
| Atrieflimmer/-flutter | 170 | 89 | 30 | 19 | 259 |
| Andre hjertesykdommer | 256 | 115 | 61 | 48 | 371 |
| Ikke hjertesykdommer | 1 474 | 293 | 113 | 63 | 1 767 |

Litteratur

1. Ricchiuti V, Apple FS. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. *Clin Chem* 1999; 45: 2129–35.
2. Strømme JH, Rolstad OJ, Mangschau A. Troponiner og andre nye biokjemiske hjertemarkører – tid for et skifte. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1863–9.
3. Consensus document: Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502–13.
4. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Troponin T 0.1 mg/L is an inappropriate cut-off value for risk stratification in unstable coronary artery disease using the new third generation troponin T assay. *Eur Heart J* 2000; 21 (suppl): 522.
5. Definition av diagnosekoder i RIKS-HIA. Akut hjärtinfarkt I21.0–I21.9: www.riks-hia.c.se/Information/Inf_def/body_inf_def.html. (31.3.2001).
6. Rolstad OJ, Strømme JH, Mangschau A. Nye hjertemarkører – klinisk nytte ved tidlig diagnose av akutt hjertesykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 415–20.
7. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000; 102: 1216–20.
8. Gerhardt W, Nordin G, Herbert A-K, Burzell BL, Isaksson A, Gustavsson E et al. Troponin T and I assays show decreased concentrations in heparin plasma compared with serum: lower recoveries in early than in late phases of myocardial injury. *Clin Chem* 2000; 46: 817–21.
9. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139–47.
10. Dierkes J, Domröse U, Westphal S, Ambrosch A, Bosselmann H-P, Neumann KH et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2000; 102: 1964–9.
11. Ooi DS, Zimmerman D, Graham J, Wells GA. Cardiac troponin T predicts long-term outcomes in hemodialysis patients. *Clin Chem* 2001; 47: 412–7.
12. ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000; 46: 650–7.
13. Davis GK, Labugger R, Van Eyk JE, Apple FS. Cardiac troponin T is not detected in Western blots of diseased renal tissue. *Clin Chem* 2001; 47: 782–3.
14. Khan IA, Tun A, Wattanasauwan N, Win MT, Hla TA, Hussain A et al. Elevation of serum cardiac troponin I in noncardiac and cardiac diseases other than acute coronary syndromes. *Am J Emerg Med* 1999; 17: 225–9.
15. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1632–6.
16. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211–7.

○

AnnONSE