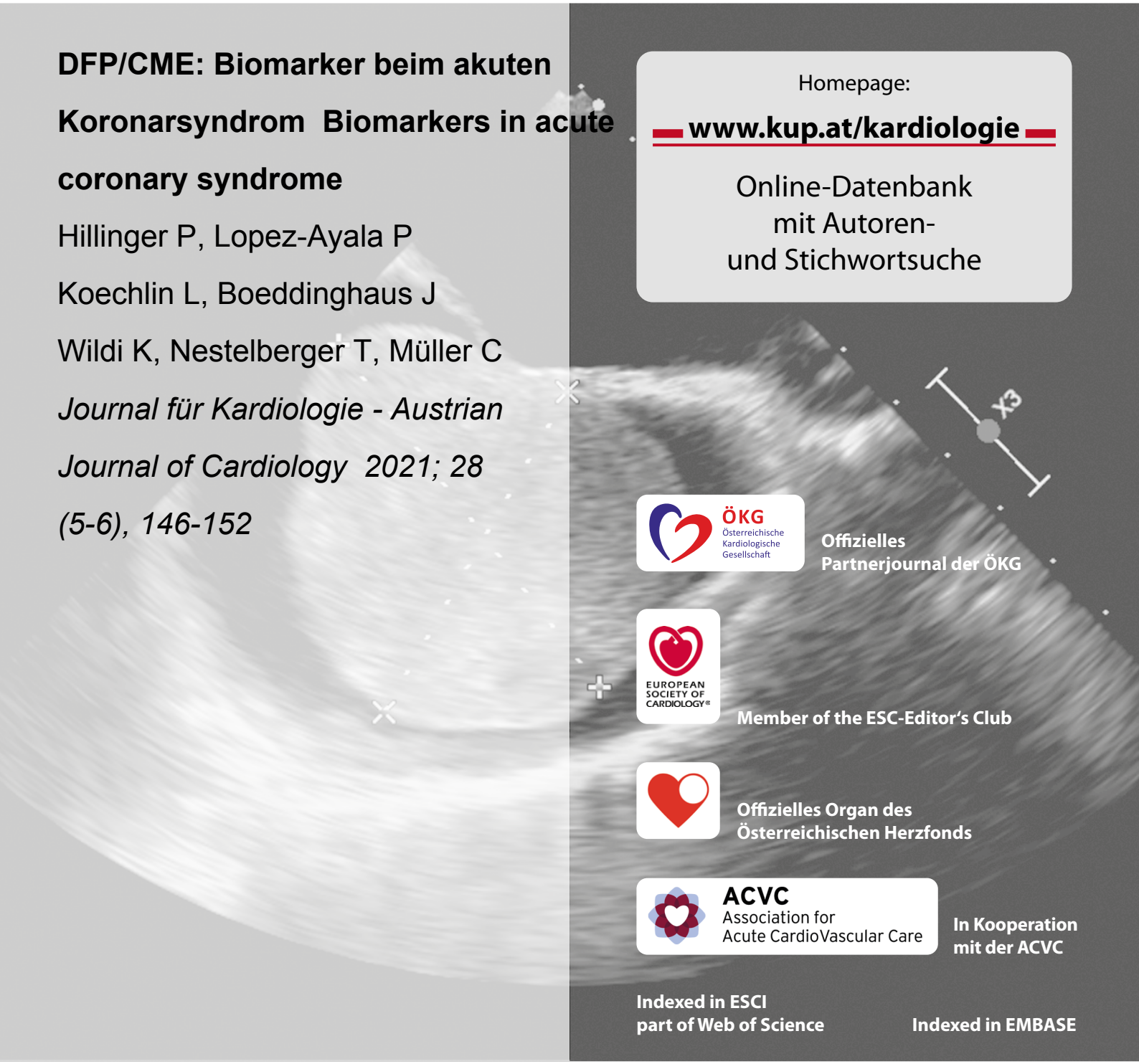
Journal für
Kardiologie
Austrian Journal of Cardiology
Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen

DFP/CME: Biomarker beim akuten Koronarsyndrom Biomarkers in acute coronary syndrome

Hillinger P, Lopez-Ayala P
Koechlin L, Boeddinghaus J
Wildi K, Nestelberger T, Müller C

Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2021; 28 (5-6), 146-152



Homepage:
www.kup.at/kardiologie
Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

ÖKG Österreichische Kardiologische Gesellschaft
Offizielles Partnerjournal der ÖKG

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
Member of the ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds

ACVC Association for Acute CardioVascular Care
In Kooperation mit der ACVC

Indexed in ESCI part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031105M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des Journals für Kardiologie

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

LITERATUR

Biomarker beim akuten Koronarsyndrom

P. Hillinger[1,2*], P. Lopez-Ayala[2,3*], L. Koechlin[2,3,4], J. Boeddinghaus[2,3], K. Wildi[2,3,5], T. Nestelberger[2,3,6], C. Müller[2,3]

Kurzfassung: Die frühzeitige Diagnose und Behandlung eines akuten Koronarsyndroms ist wichtig, um so viel gefährdetes Myokard wie möglich zu schützen. Die Eckpfeiler der Diagnostik bilden Anamnese, 12-Kanal-EKG und die serielle Messung von kardialen Troponinen. Durch die Entwicklung von hochsensitiven kardialen Troponin- (hs-cTn-) Tests konnten aufgrund der erhöhten Sensitivität kürzere Messintervalle in der seriellen Messung etabliert werden. Dadurch konnten viele Patienten mit geringem Risiko früher aus der Notaufnahme entlassen werden und gleichzeitig Patienten, die von einer frühzeitigen invasiven Abklärung und Aufnahme auf die Herz-Überwachungsstation profitieren, rasch identifiziert werden. Diese Übersichtsarbeit soll einen Überblick über die jüngsten Fortschritte im Bereich der Früherkennung des akuten Koronarsyndroms geben.

Schlüsselwörter: hochsensitive kardiale Troponine, akutes Koronarsyndrom, Früherkennung

Abstract: Biomarkers in acute coronary syndrome. Early diagnosis and treatment of acute coronary syndrome (ACS) is important to protect as much myocardium at risk as possible. Medical history, 12-lead ECG and serial measurement of cardiac troponins are considered the cornerstones of ACS diagnosis. Through the development of high-sensitivity cardiac troponin (hs-cTn) assays, shortened intervals of serial measurement could be established due to increased sensitivity. As a result, many patients with low risk could be discharged earlier from the emergency department, and, at the same time, patients who benefited from early invasive strategy and admission to the coronary care unit could be identified rapidly. This review is intended to provide an overview of the latest advances in the area of early detection of ACS.
J Kardiol 2021; 28 (5-6): 146–52.

Key words: high-sensitivity cardiac troponins, acute coronary syndrome, early diagnosis

Einführung

Kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere die koronare Herzerkrankung und zerebrovaskuläre Erkrankungen, stellen weiterhin die häufigste Todesursache in Europa dar [1].

Früherkennung eines akuten Koronarsyndroms

Der Sammelbegriff „akutes Koronarsyndrom" (ACS) umfasst den akuten Myokardinfarkt (AMI) und die instabile Angina pectoris und stellt somit die unmittelbar lebensbedrohlichen Phasen der koronaren Herzerkrankung dar. Bei Verdacht auf ACS wird anhand des 12-Kanal-Elektrokardiogramms (EKG) in ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und bei fehlender ST-Hebung durch (serielle) Messung des kardialen Troponin T/I in Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) beziehungsweise – bei nicht erhöhtem Troponin/fehlender Dynamik –instabile Angina pectoris unterteilt (Abb. 1). Die frühzeitige Diagnose ist beim AMI von größter Bedeutung für den rechtzeitigen Beginn einer evidenzbasierten Therapie [2–4]. Dementsprechend überprüfen wir die jüngsten Fortschritte bei der Früherkennung des AMI und heben **6 Schlüsselbotschaften** für Kliniker hervor.

1) Die frühzeitige Diagnose des akuten Myokardinfarkts ist von entscheidender Bedeutung für die Myokardprotektion („Zeit ist Muskel").

Die Hauptsäulen der Früherkennung des AMI bilden eine detaillierte Anamnese einschließlich Brustschmerzmerkmalen, die körperliche Untersuchung, das 12-Kanal-EKG und die (serielle) Messung des kardialen Troponin T/I (Abb. 1) [2–4]. Die meisten der jüngsten Entwicklungen in der Diagnostik betreffen Erfassung und Quantifizierung von Kardiomyozytenschädigung durch Messung systemischer Konzentrationen von hochsensitivem kardialen Troponin T/I.

Hochsensitives kardiales Troponin

Die hochsensitiven kardialen Troponine (hs-cTn) T und I sind aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität die bevorzugten Biomarker für die Früherkennung des AMI. Diese myofibrillären Proteine sind Bestandteile des kontraktilen Apparats der Myokardzellen (dünnes Filament) und werden fast ausschließlich im Herzen exprimiert (im Gegensatz zum Troponin C). Dementsprechend sind die kardialen Troponine T und I sensitive und spezifische biochemische Marker für jede Art von akuten und chronischen Kardiomyozytenschäden, nicht nur für den AMI [5–7].

2) Erhöhte Konzentrationen von kardialem Troponin T und I weisen auf einen Kardiomyozytenschaden hin, nicht unbedingt auf einen akuten Myokardinfarkt.

Eine vollständige klinische Abklärung in Zusammenschau aller Befunde, einschließlich Anamnese, 12-Kanal-EKG und Dynamik von kardialem Troponin T/I als quantitative Variable ist erforderlich, um AMI von anderen Ursachen für Kardiomyozytenschädigung abzugrenzen [2–4].

Konventionelle kardiale Troponin-T/I-Tests waren nicht in der Lage, kardiales Troponin T/I im normalen oder leicht abnormalen Bereich genau zu quantifizieren; nur mit einer seriellen Messung über 6–12 Stunden konnte eine ausreichende Sensitivität erreicht werden. Die Entwicklung der hochsensitiven cTn-Assay-Technologie ermöglichte eine präzise Quantifizierung von kardialem Troponin T/I im normalen oder leicht abnormalen Bereich mit der Fähigkeit, die Konzentration von cTn T/I in 50–90 % der gesunden Personen (hochsensitive Assays) bzw. bei 20–50 % der gesunden Personen (sensitive Assays) zu quantifizieren. Eine verbesserte Sensitivität führte zu einer erhöhten diagnostischen Genauigkeit für AMI in der Notaufnahme und ermöglichte dadurch, das „Troponin-

Eingelangt am 25. November 2020, angenommen am 9. Dezember 2020.
Aus der [1]Universitätsklinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Innsbruck, Österreich; dem [2]Cardiovascular Research Institute Basel (CRIB) und der Abteilung für Kardiologie, Universitätsspital Basel, Schweiz; dem [3]GREAT Network, Rom, Italien; der [4]Abteilung für Herzchirurgie, Universitätsspital Basel, Schweiz; der [5]Abteilung für Intensivmedizin, Prince Charles Hospital, Brisbane, Australien und der [6]Abteilung für Kardiologie, Vancouver General Hospital, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada.

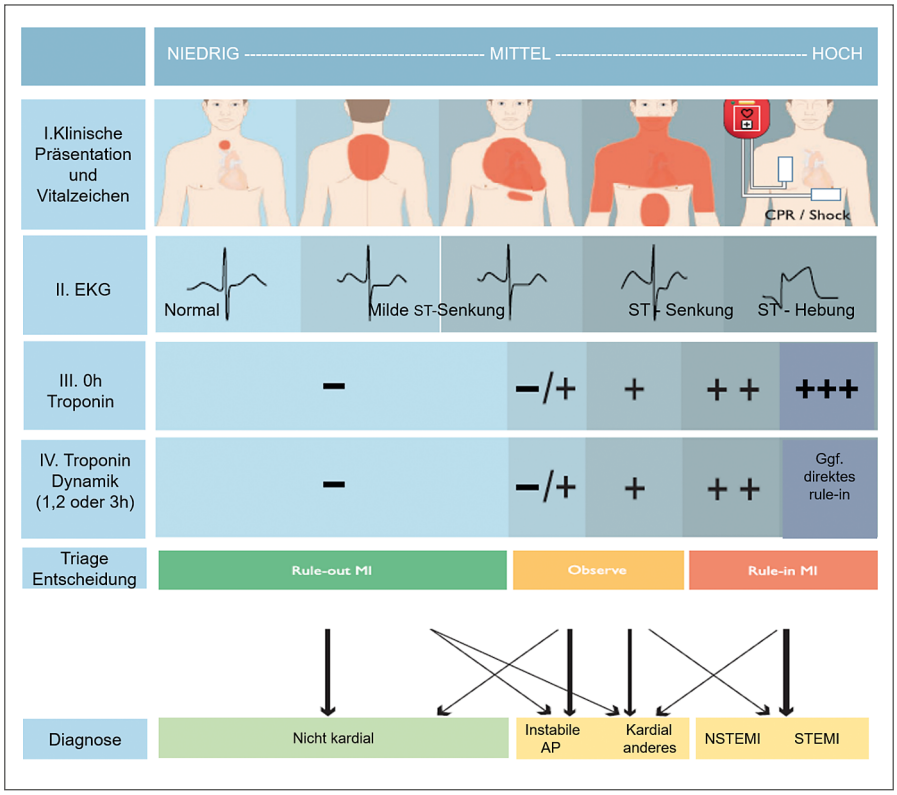
*Beide Autoren haben zu gleichen Teilen zur Arbeit beigetragen und sollten als Erstautoren angesehen werden.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Christian Müller, Leiter Klinische Forschung und stationäre Kardiologie, CRIB und Abteilung für Kardiologie, Universitätsspital Basel, Petersgraben 4, CH-4031 Basel, Schweiz;
E-Mail: christian.mueller@usb.ch

blinde“ Intervall und die Zeit bis zum Ein-/Ausschluss eines AMI erheblich zu reduzieren [6, 8–14].

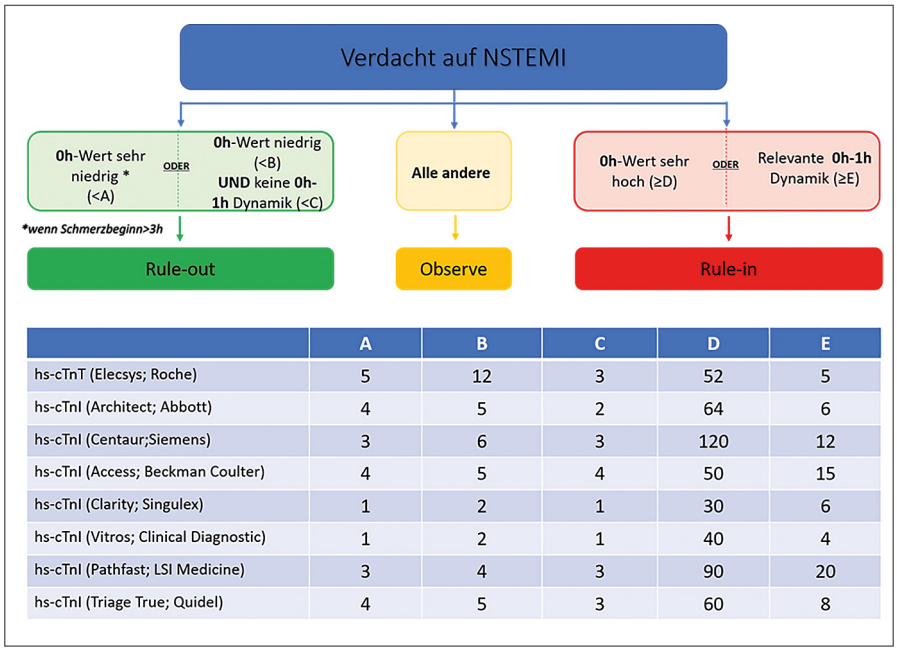
Die initiale Einschätzung basiert auf der Integration von Merkmalen mit niedriger bis hoher Wahrscheinlichkeit für einen AMI abgeleitet aus der klinischen Präsentation (Symptome, Vitalparameter), dem 12-Kanal-EKG und der seriellen Messung des kardialen Troponins. „Andere kardiale” Diagnosen beinhalten – unter anderem – Myokarditis, Tako-Tsubo-Kardiomyopathie oder Herzinsuffizienz. Kardiale Troponine und ihre Dynamik bei der seriellen Messung sollten als quantitative Marker interpretiert werden: je höher der Wert bei Vorstellung in der Notaufnahme beziehungsweise je höher die absolute Veränderung während der seriellen Messung, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines AMI. Bei instabilen Patienten (Herzstillstand oder hämodynamische Instabilität) sollte direkt nach dem 12-Kanal-EKG eine Echokardiographie durch erfahrenes Fachpersonal durchgeführt und interpretiert werden. Falls die initiale Beurteilung auf eine Aortendissektion oder Pulmonalembolie hinweist, sollten gemäß den jeweiligen Algorithmen D-Dimere abgenommen/eine Multidetektor-Computertomographie veranlasst werden [15, 16].

Verglichen mit konventionellen Troponin-T/I-Tests haben die neuen hs-cTn-Assays vor allem den „rule-out”-Prozess verbessert und durch Reduktion der Notwendigkeit für kardiale Stresstestung sowie vor allem durch Verkürzung der Zeit bis zur Entlassung aus der Notaufnahme die Kosten reduziert [17].



© ESC 2020

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus und Triage beim akuten Koronarsyndrom. Übersetzung und Nachdruck aus [2] mit Genehmigung der Oxford University Press im Namen der European Society of Cardiology.
(CPR: kardiopulmonale Reanimation; ECG: Elektrokardiogramm; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt, STEMI: ST-Hebungsinfarkt.)



	A	B	C	D	E
hs-cTnT (Elecsys; Roche)	5	12	3	52	5
hs-cTnI (Architect; Abbott)	4	5	2	64	6
hs-cTnI (Centaur;Siemens)	3	6	3	120	12
hs-cTnI (Access; Beckman Coulter)	4	5	4	50	15
hs-cTnI (Clarity; Singulex)	1	2	1	30	6
hs-cTnI (Vitros; Clinical Diagnostic)	1	2	1	40	4
hs-cTnI (Pathfast; LSI Medicine)	3	4	3	90	20
hs-cTnI (Triage True; Quidel)	4	5	3	60	8

© ESC 2020

Abbildung 2: ESC 0/1h-hs-cTn-Algorithmus bei Verdacht auf NSTEMI. Alle hs-cTn Werte sind in ng/L angegeben. Übersetzung und Nachdruck aus [2] mit Genehmigung der Oxford University Press im Namen der European Society of Cardiology.

3) Die Verwendung von hochsensitiven cTn-Assays (versus konventionellen Tests) erhöht die diagnostische Genauigkeit für den akuten Myokardinfarkt bei Vorstellung in der Notaufnahme und erlaubt eine Verkürzung des Intervalls bis zum zweiten Messpunkt.

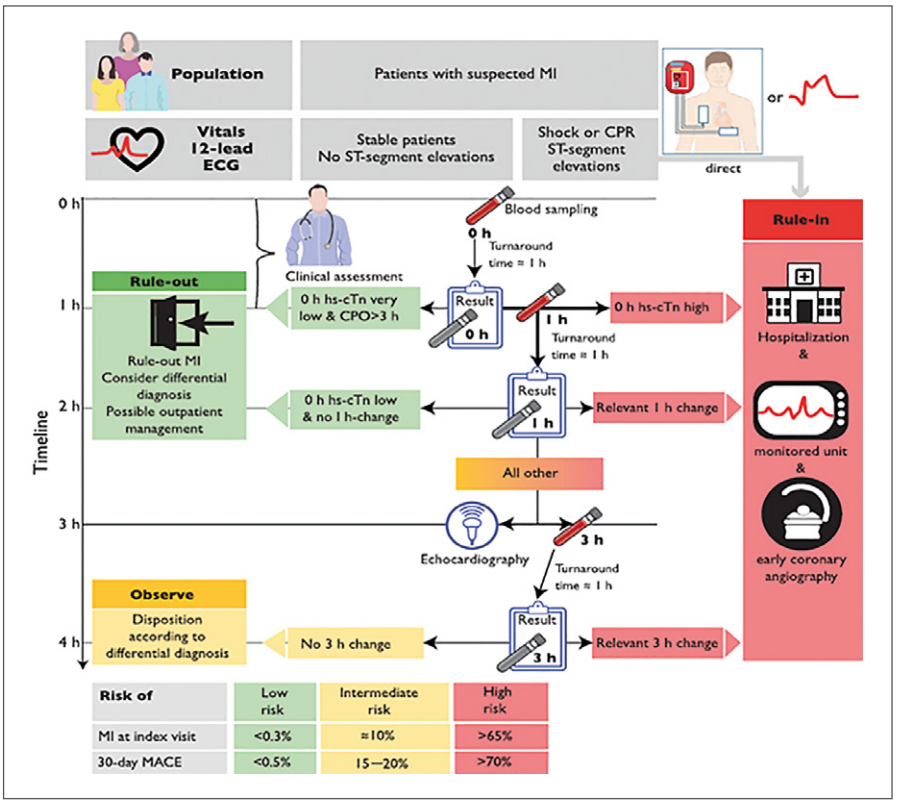
Zur Unterscheidung des AMI von anderen Ursachen der akuten oder chronischen Kardiomyozytenschädigung ist bei den meisten Patienten eine zweite Messung notwendig. Die hohe Sensitivität der verfügbaren hs-cTn-Assays ermöglicht deutlich kürzere Intervalle bei der seriellen Messung (0/1h-, 0/2h-, 0/3h-Algorithmen) [4, 6, 18–20]. Akute kardiale Ereignisse zeigen eine Dynamik (Anstieg/Abfall) im Verlauf, wohingegen chronische kardiale Erkrankungen (chronische Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Hypertrophie oder valvuläre Herzerkrankungen) normalerweise stabile Konzentrationen im niedrig pathologischen Bereich aufweisen (bis 2–3x oberes Referenzlimit) [18, 20].

ESC 0/1h- und ESC 0/2h-Algorithmen

Im vergangenen Jahrzehnt wurden mehrere Algorithmen zum schnellen Ein-/Ausschluss eines AMI basierend auf der seriellen

Messung von hs-cTn entwickelt [2, 9, 10, 21–23]. Der ESC 0/3h-Algorithmus wurde 2011 erstmals durch die ESC-Richtlinien für Nicht-ST-Hebungsinfarkt-akutes Koronarsyndrom (NSTE-ACS) eingeführt und war der erste auf hs-cTn T/I-basierende Schnellalgorithmus mit einem negativen Vorhersagewert (NPV) > 98 % für den Ausschluss eines AMI. Es ist zu beachten, dass das Ausschlussprotokoll nicht nur auf hs-cTn basiert, sondern auch erfordert, dass die Patienten schmerzfrei sind und einen GRACE-Score < 140 haben [2, 24].

Vier kürzlich veröffentlichte große diagnostische Studien deuteten jedoch darauf hin, dass das Gleichgewicht zwischen Wirksamkeit und Sicherheit des ESC 0/3h-Algorithmus durch schnellere Protokolle (0/1h-Algorithmus) verbessert werden könnte, die auf niedrigeren Ausschlusskonzentrationen basieren [25–28]. Darüber hinaus wurde die sehr hohe Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung des ESC 0/1h-Algorithmus kürzlich in drei realen Implementierungsstudien bestätigt, darunter eine randomisierte kontrollierte Studie [28–30]. Die neuesten ESC-Richtlinien bekräftigen diese Erkenntnis, indem sie den ESC 0/3h-Algorithmus auf Empfehlungsklasse IIa herabstufen und den ESC 0/1h-Algorithmus als Klasse I belassen [2].



© ESC 2020

Abbildung 3: Timing von Blutentnahmen und klinischen Entscheidungen nach dem 0/1h-ESC-Algorithmus. Übersetzung und Nachdruck aus [2] mit Genehmigung der Oxford University Press im Namen der European Society of Cardiology.
(CPO: chest pain onset; CPR: cardiopulmonary resuscitation; ECG: electrocardiogram/electrocardiography; hs-cTn: high-sensitivity cardiac troponin; MACE: major adverse cardiovascular events; MI: myocardial infarction.)

4) Der ESC 0/1h-Algorithmus ist derzeit der bevorzugte Algorithmus, da er Sicherheit und Wirksamkeit bestmöglich in Einklang bringt. Er wurde für alle klinisch verfügbaren hochsensitiven kardialen Troponin-T/I-Assays abgeleitet und validiert.

Als beste Alternative wird der ESC 0/2h-Algorithmus empfohlen [2]. Die 0/1h- und 0/2h-Algorithmen basieren auf zwei Konzepten: Erstens ist hs-cTn eine kontinuierliche Variable und die Wahrscheinlichkeit eines AMI steigt mit zunehmenden hs-cTn-Werten. Zweitens können frühe absolute Änderungen der Spiegel innerhalb von 1 oder 2 Stunden als Surrogat für absolute Änderungen über 3 oder 6 Stunden verwendet werden [10, 19, 23, 31]. Die „cut-off"-Konzentrationen innerhalb der 0/1h- und 0/2h-Algorithmen sind Assay-spezifisch. Der NPV für „Ausschluss" eines AMI lag in mehreren großen Validierungsstudien über 99 % [28–30]. In Verbindung mit den Befunden aus klinischer Untersuchung und 12-Kanal-EKG ermöglichen der 0/1h- und 0/2h-Algorithmus eine frühzeitige Entlassung und ein ambulantes Management von Patienten, welche die „Ausschluss"-Kriterien erfüllen. Der positive Vorhersagewert für einen AMI bei Patienten in der „Einschluss"-Gruppe betrug etwa 70–75 %. Viele der „Einschluss"-Patienten mit anderen Diagnosen als AMI hatten immer noch potentiell akut lebensbedrohliche Zustände, die eine invasive Abklärung mittels Koronarangiographie oder eine kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) für eine genaue Diagnose erforderten, einschließlich Tako-Tsubo-Kardiomyopathie und Myokarditis [2].

Diese Algorithmen sollten immer in Zusammenschau mit einer detaillierten klinischen Bewertung und einem 12-Kanal-EKG interpretiert werden; zudem sollte bei anhaltenden oder wiederkehrenden Thoraxschmerzen obligatorisch eine wiederholte Blutentnahme erfolgen [2–4]. Wenn der Schmerzbeginn > 3 Stunden vor Aufnahme in die Notaufnahme war und die hs-cTn-Konzentrationen sehr niedrig sind (unterhalb der testspezifischen Nachweisgrenze), kann ein AMI mit nur einem Bluttest ausgeschlossen werden. Ein AMI kann auch ausgeschlossen werden bei niedrigen Ausgangswerten ohne relevante Dynamik innerhalb von 1 Stunde [2, 32].

In die „Einschluss"-Gruppe für AMI gelangen Patienten, deren hs-cTn bei Aufnahme mindestens mäßig erhöht ist oder einen relevanten Anstieg (Delta) in der einstündigen Beobachtung zeigt. In jedem anderen Fall „fällt" der Patient in die Beobachtungsgruppe und die diagnostische Abklärung muss fortgesetzt werden (Abb. 2) [2].

Zeitpunkte der Blutentnahmen (Timing)

Die Anwendung des 0/1h- oder 0/2h-Algorithmus ist unabhängig von der sogenannten „turn-around time" (der Zeit zwischen Blutentnahme und Freischalten des Befundes, Dauer normalerweise zirka 1 Stunde, Abb. 3).

0h und 1h sind definiert als Zeitpunkte der Blutentnahme. Die „turn-around-time" ist das Zeitintervall zwischen Blutentnahme und Meldung des Ergebnisses der Blutentnahme an den behandelnden Kliniker. Dieses Zeitintervall beträgt, bei der Benutzung von automatisierten Prozessen (Analysemaschi-

Tabelle 1: Klinische Bedeutung von hochsensitiven kardialen Troponin-Assays. Übersetzung und Nachdruck aus [2] mit Genehmigung der Oxford University Press im Namen der European Society of Cardiology.

Vergleich von hs-cTn-Tests mit konventionellen cTn-Assays
- Haben einen höheren NPV für einen AMI
- Reduzieren das „Troponin-blinde" Intervall und führen damit zu einer früheren Detektion des AMI
- Führen zu ~ 4 % absolutem und ~20 % relativem Detektionsanstieg des AMI Typ 1 und korrespondierend zu einer Reduktion der Diagnosen von instabiler Angina pectoris.
- Sind mit einem zweifachen Anstieg in der Detektion des AMI Typ 2 verbunden

hs-cTn-Konzentrationen sollten als quantitative Marker der Kardiomyozytenschädigung interpretiert werden (je höher die Konzentrationen, desto höher die Wahrscheinlichkeit eines AMI).
- Erhöhungen über das 5-Fache des oberen Referenzlimits haben einen hohen (> 90 %) PPV für einen akuten AMI Typ 1.
- Erhöhungen über das 3-Fache des oberen Referenzlimits haben nur einen limitierten PPV (50–60 %) für AMI und können mit einem breiten Spektrum an Erkrankungen assoziiert sein.

AMI: akuter Myokardinfarkt; hs-cTn: hochsensitives kardiales Troponin; NPV: negativer Vorhersagewert; PPV: positiver Vorhersagewert.

© ESC 2020

nen) im Zentrallabor und elektronischer Befundübermittlung in der jeweiligen Kliniksoftware, normalerweise 1h. Es beinhaltet den Transport des Blutröhrchens, das Scannen der Probe, die Zentrifugation, das Befüllen der Analysemaschine mit dem Plasma, die eigentliche Analyse und das Eintragen der validierten Ergebnisse der Untersuchung in das Krankenhausinformationssystem.

Solange die Analyse automatisiert erfolgt, ist die „turn-around-time" bei konventionellen oder hochsensitiven Troponinen identisch. Dazu muss ggf. die lokal spezifische Dauer des Reporting addiert werden, diese kann je nach Gegebenheiten alterieren. Im optimalen Fall (Lokale „turn-around-time" beträgt 1h) erfolgt somit die erste Beurteilung der Ergebnisse der hs-cTn-Konzentration der 0h-Blutentnahme nach 1h und die der 1h-Blutentnahme nach 2h.

5) Die Konzentrationen von hochsensitiven kardialen Troponinen T/I sollen immer als quantitative Variablen betrachtet werden: je höher die Konzentration, desto höher die Wahrscheinlichkeit eines akuten Myokardinfarkts.
Konzentrationen von hs-cTn T/I sollten immer als quantitative Variablen betrachtet werden und absolute Konzentrationsänderungen sollten vor relativen bevorzugt werden, um zwischen AMI und anderen Ursachen des Thoraxschmerzes zu unterscheiden (Tab. 1) [18, 20]. Je ausgeprägter die Dynamik (Anstieg/Abfall) der gemessenen hs-cTn-Werte, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für einen AMI [18–20].

„Falsch positive" Ergebnisse
Seit der Einführung der hs-cTn-Assays ist man im klinischen Alltag mit einer Vielzahl von Patienten mit erhöhten hs-cTn-T/I-Konzentrationen konfrontiert. Bei manchen sind die erhöhten hs-cTn-T/I-Konzentrationen unerwartet und können der erste Hinweis auf eine kardiale Erkrankung sein. Da die Sensitivität von hs-cTn T/I für Kardiomyozytenschaden viel höher ist als die von allen aktuell verfügbaren kardialen Bildgebungsverfahren (inklusive kardialer MRT), sind der Großteil aller unerwarteten hs-cTn T/I-Erhöhungen „richtig positive" und NICHT „falsch positive" Ergebnisse. Obwohl unerwartet erhöhte hs-cTn-Konzentrationen meistens keinen AMI, sondern andere kardiale Erkrankungen beziehungsweise nichtkardiale Erkrankungen mit kardialer Beteiligung als Ursache haben, sind sie das Ergebnis einer Kardiomyozytenschädigung und spiegeln dadurch wahrheitsgetreue Information über kardiale Gesundheit bzw. Erkrankung wider. Deswegen sollte der Terminus „falsch positiv" nur mit extremer Vorsicht verwendet werden [4, 33].

6) Da die Sensitivität von hochsensitivem kardialen Troponin T/I für Kardiomyozytenschädigung viel höher ist als die von allen aktuell verfügbaren kardialen Bildgebungsverfahren, sind der Großteil aller unerwarteten hs-cTn-T/I-Erhöhungen „richtig positive" und NICHT „falsch-positive" Ergebnisse.
Hochsensitive Tests sind durch die Verwendung von chimären Maus-Mensch-Antikörpern und durch den Zusatz von heterophilen Antikörper-blockierenden Antikörpern optimiert, um analytische Störfaktoren zu reduzieren, welche die häufigste Ursache von richtigen „falsch positiven" Ergebnissen sind [34]. In seltenen Fällen kommt es jedoch trotzdem zu „falsch positiven" oder sogar „falsch negativen" Ergebnissen aufgrund dieser analytischen Störfaktoren. Manchmal sind Kliniker mit zufälligen, nicht wiederholbaren, falsch positiven Ergebnissen aufgrund von analytischen Gründen konfrontiert, sogenannten „Ausreißern" [35]. Der beste Weg, um diese zu offenbaren, ist eine erneute Testung. Ein anderer potentieller Störfaktor ist die Hämolyse, welche ein häufiges Phänomen bei Blutabnahmen in der Notaufnahme ist. Hämolyse scheint in manchen cTn-Assays zu einer Reduktion [7, 36] und in anderen zu einem Anstieg [37] der cTn-Konzentration zu führen. Eine kürzlich veröffentlichte prospektive Studie über Patienten, die mit Verdacht auf AMI in der Notaufnahme vorstellig wurden, zeigte beim üblichen Anteil an hämolytischen Proben in der Notaufnahme keinen relevanten Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit von hs-cTnT/I für AMI [38]. Auto-Antikörper gegen cTnI können zu falsch negativen Ergebnissen führen [39, 40]. Bei Anwesenheit von heterophilen Antikörpern (cTnI), skelettalen Myopathien (hauptsächlich cTnT) oder Makrotroponin I (häufiger bei hs-cTnI) besteht die Möglichkeit, wirkliche „falsch positive" Ergebnisse zu erhalten [41–44]. Diese wirklichen „falsch positiven" Ergebnisse gehen oft mit einer relevanten Diskrepanz zwischen cTnI und T einher, zudem stimmt die klinische Präsentation nicht mit den erhaltenen cTn-Ergebnissen überein [34]. Im Falle eines solchen Phänomens sollte eine zusätzliche Blutabnahme erfolgen, um Zufallsfehler auszuschließen. Bei relevanter Dynamik muss ein akuter myokardialer Schaden mittels Bildgebung oder invasiver Abklärung ausgeschlossen werden [45]. Wenn das Problem dadurch nicht gelöst wird, sollte eine erneute Zentrifugation/Verdünnung/Inkubation mit heterophilen blockierenden Reagenzien oder eine Messung mit einem anderen Assay durchgeführt werden [34].

Offene Fragen

Die folgenden Aspekte sind zum aktuellen Zeitpunkt noch umstritten und werden in laufenden Studien weiter untersucht:

a) Sollten weiterhin die einheitlichen Standard-Grenzwerte angewendet werden oder ist eine Verwendung geschlechtsspezifischer Grenzwerte von medizinischem Nutzen in der Früherkennung des AMI? [4, 46, 47].
b) Angesichts der Tatsache, dass Alter und Nierenfunktionsstörung die cTn-Konzentrationen viel stärker stören als das Geschlecht, haben einige Wissenschaftler die Verwendung von alters- und/oder nierenfunktionsangepassten Grenzwerten vorgeschlagen [4, 48–51].
c) Die Verwendung der 99. Perzentile gesunder Personen als unabdingbare Voraussetzung in der universellen Definition des AMI ist ebenfalls in Frage gestellt worden. Eine Alternative kann die Verwendung einer individualisierten Basiskonzentration und eines absoluten Anstiegs über diese Basislinie zum Einschluss eines AMI sein. Dieses Konzept wurde bereits zur Erkennung von perioperativem Myokardschaden verwendet [52].
d) IT-basierte Lösungen können die Integration aller bekannten Störfaktoren ermöglichen und letztendlich noch genauere Schätzungen der Wahrscheinlichkeit eines AMI bei Patienten mit akuten Thoraxschmerzen liefern [19, 53].

Andere Biomarker für die Früherkennung des Myokardinfarktes

Die aktuellen NSTEMI-Richtlinien geben keine Empfehlung für eine routinemäßige Verwendung von Kreatinin-Kinase (CK), CK-MB, Fettsäurebindungsprotein vom Herztyp (h-FABP) oder Copeptin zusätzlich zu hs-cTn im Rahmen der initialen Diagnostik ab, da kein relevanter zusätzlicher Nutzen entsteht, wenn bereits ein gut validiertes hs-cTn-Protokoll verwendet wird [2].

Schlussfolgerungen

Die frühzeitige Diagnose eines AMI ist wichtig, um so viel gefährdetes Myokard als möglich zu schützen („Zeit ist Muskel"). Erhöhte Konzentrationen von hs-cTnT/I zeigen eine Kardiomyozytenschädigung, aber nicht zwangsläufig einen AMI. Eine komplette klinische Untersuchung inklusive 12-Kanal-EKG und die serielle Messung von hs-cTn T/I sowie die Interpretation als quantitative Variable sind notwendig, um einen AMI von anderen Ursachen der Kardiomyozytenschädigung zu unterscheiden. Die Anwendung von hs-cTn-Assays (versus konventionellen Assays) erhöht die diagnostische Genauigkeit für AMI bei Vorstellung in der Notaufnahme und verkürzt das Zeitintervall bis zur zweiten Messung. Der ESC 0/1h-Algorithmus ist aktuell der bevorzugte Algorithmus, da er ein Gleichgewicht zwischen Sicherheit und Wirksamkeit darstellt und für alle klinisch verfügbaren hs-cTn-T/I-Assays abgeleitet und validiert wurde. Als beste Alternative wird der ESC 0/2h-Algorithmus empfohlen. Die „Cut-off" Konzentrationen der 0/1h- und 0/2h-Algorithmen sind Assay-spezifisch. Konzentrationen von hs-cTn T/I sollten immer als quantitative Variablen betrachtet werden: je höher die Konzentration, desto höher die Wahrscheinlichkeit für einen AMI. Alle Algorithmen sollten immer in Zusammenschau mit einer detaillierten klinischen Beurteilung und einem 12-Kanal-EKG interpretiert werden.

Da die Sensitivität von hs-cTn T/I für eine Kardiomyozytenschädigung viel höher ist als die von allen aktuell verfügbaren kardialen Bildgebungsverfahren, sind der Großteil aller unerwarteten hs-cTn-T/I-Erhöhungen „richtig positive" und NICHT „falsch-positive" Ergebnisse.

Interessenkonflikt

PH und P. L-A haben keine Interessenkonflikte anzugeben.
TN erhielt eine Forschungsunterstützung vom Schweizer Nationalfonds (P400PM_191037/1), der Schweizerischen Herzstiftung, der Prof. Dr. Max Cloëtta Foundation, der Margarete und Walter Lichtenstein-Stiftung (3MS1038) und vom Universitätsspital Basel sowie von diversen Diagnostikfirmen (Siemens, Beckman Coulter, Bayer, Ortho Clinical Diagnostics and Orion Pharma).
CM erhielt Forschungsunterstützung vom Schweizer Nationalfonds, der Schweizer Herzstiftung, KTI, der Europäischen Union, der Universität Basel, des Universitätsspital Basel, der Stiftung für kardiovaskuläre Forschung Basel sowie von diversen Diagnostikfirmen (u. a. Roche, Abbott, Critical Diagnostics, Singulex, Siemens, Phillips, BRAHMS) und war für diese beratend tätig.
KW erhielt Forschungsunterstützung von der FAG Basel, der Gottfried und Julia Bangerter Stiftung, der Prince Charles Hospital Foundation, der Wesley Medical Research Foundation, dem CRE Action Fund (NHMRC), sowie über den Gilead Sciences Grant sowie ein PhD scholarship der University of Queensland in Brisbane.
JB erhielt Forschungsunterstützung von der Universität Basel, dem Universitätsspital Basel, der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften, der Gottfried und Julia Bangerter Stiftung sowie von diversen Diagnostikfirmen (Siemens, Roche Diagnostics, Ortho Clinical Diagnostics, Quidel Corporation).
LK erhielt Forschungsunterstützung von der Universität Basel, der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften, der Gottfried und Julia Bangerter Stiftung sowie von der „Freiwilligen akademischen Gesellschaft Basel".

Literatur:

1. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, et al. Global, regional, and national age-sex specifc mortality for 264 causes of death, 1980-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet 2017; 390: 1151–210.

2. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2021; 42: 1289–367.

3. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2018; 39: 119–77.

4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Circulation 2018; 138: e618–e651.

5. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. Eur Heart J 2014; 35: 552–6.

6. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. Eur Heart J 2012; 33: 2252–7.

7. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. Clin Chem 2010; 56: 254–61.

8. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: Impact on myocardial infarction incidence and prognosis. Am J Med 2012; 125: 1205–13.

9. Wildi K, Nelles B, Twerenbold R, et al. Safety and efficacy of the 0 h/3 h protocol for rapid rule out of myocardial infarction. Am Heart J 2016; 181: 16–25.

10. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. Arch Intern Med 2012; 172: 1211–8.

11. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. N Engl J Med 2009; 361: 858–67.

12. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. N Engl J Med 2009; 361: 868–77.

13. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, et al. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. Clin Chem 2010; 56: 642–50.

14. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. Clin Chem 2009; 55: 1303–6.

15. Konstantinides SV, Meyer G, Galié N, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020; 41: 543–603.

16. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European. Eur Heart J 2014; 35: 2873–926.

17. Twerenbold R, Jaeger C, Rubini Gimenez M, et al. Impact of high-sensitivity cardiac troponin on use of coronary angiography, cardiac stress testing, and time to discharge in suspected acute myocardial infarction. Eur Hear J 2016; 37: 3324–32.

18. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. Circulation 2011; 124: 136–45.

19. Neumann JT, Twerenbold R, Ojeda F, et al. Application of high-sensitivity troponin in suspected myocardial infarction. N Engl J Med 2019; 380: 2529–40.

20. Mueller M, Biener M, Vafaie M, et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. Clin Chem 2012; 58: 209–18.

21. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, et al. Direct comparison of 4 very early rule-out strategies for acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin i. Circulation 2017; 135: 1597–611.

22. Wildi K, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Comparison of fourteen rule-out strategies for acute myocardial infarction. Int J Cardiol 2019; 283: 41–7.

23. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Jaeger C, et al. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. Am J Med 2015; 128: 861–70.

24. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2011; 32: 2999–3054.

25. Badertscher P, Boeddinghaus J, Twerenbold R, et al. Direct comparison of the 0/1h and 0/3h algorithms for early rule-out of acute myocardial infarction. Circulation 2018; 137: 2536–8.

26. Chapman AR, Anand A, Boeddinghaus J, et al. Comparison of the efficacy and safety of early rule-out pathways for acute myocardial infarction. Circulation 2017; 135: 1586–96.

27. Chapman AR, Fujisawa T, Lee KK, et al. Novel high-sensitivity cardiac troponin i assay in patients with suspected acute coronary syndrome. Heart 2019; 105: 616–22.

28. Chew DP, Lambrakis K, Blyth A, et al. A randomized trial of a 1-hour troponin T protocol in suspected acute coronary syndromes: The rapid assessment of possible acute coronary syndrome in the emergency department with high-sensitivity Troponin T study (RAPID-TnT). Circulation 2019; 140: 1543–56.

29. Stoyanov KM, Hund H, Biener M, et al. RAPID-CPU: a prospective study on implementation of the ESC 0/1-hour algorithm and safety of discharge after rule-out of myocardial infarction. Eur Hear J Acute Cardiovasc Care 2020; 9: 39–51.

30. Twerenbold R, Costabel JP, Nestelberger T, et al. Outcome of applying the ESC 0/1-hour algorithm in patients with suspected myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2019; 74: 483–94.

31. Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K, et al. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. CMAJ 2015; 187: E243–E252.

32. Rubini Giménez M, Hoeller R, Reichlin T, et al. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. Int J Cardiol 2013; 168: 3896–901.

33. Hollander JE. Managing troponin testing. Ann Emerg Med 2016; 68: 690–4.

34. Mair J, Lindahl B, Müller C, et al. What to do when you question cardiac troponin values. Eur Hear J 2018; 7: 577–86.

35. Pretorius CJ, Dimeski G, O'Rourke PK, et al. Outliers as a cause of false cardiac troponin results: Investigating the robustness of 4 contemporary assays. Clin Chem 2011; 57: 710–8.

36. Dasgupta A, Wells A, Biddle DA. Negative interference of bilirubin and hemoglobin in the MEIA troponin I assay but not in the MEIA CK-MB assay. J Clin Lab Anal 2001; 15: 76–80.

37. Hawkins RC, Reeves R. Hemolysis interference in the ortho-clinical diagnostics vitros ECi cTnI assay. Clin Chem 2003; 49: 1226–7.

38. Puelacher C, Twerenbold R, Mosimann T, et al. Effects of hemolysis on the diagnostic accuracy of cardiac troponin I for the diagnosis of myocardial infarction. Int J Cardiol 2015; 187: 313–5.

39. Eriksson S, Ilva T, Becker C, et al. Comparison of cardiac troponin I immunoassays variably affected by circulating autoantibodies. Clin Chem 2005; 51: 848–55.

40. Eriksson S, Halenius H, Pulkki K, et al. Negative interference in cardiac troponin I immunoassays by circulating troponin autoantibodies. Clin Chem 2005; 51: 839–47.

41. Zhu Y, Jenkins MM, Brass DA, et al. Heterophilic antibody interference in an ultra-sensitive 3-site sandwich troponin I immunoassay. Clin Chim Acta 2008; 395: 181–2.

42. Wens SCA, Schaaf GJ, Michels M, et al. Elevated plasma cardiac troponin T levels caused by skeletal muscle damage in pompe disease. Circ Cardiovasc Genet 2016; 9: 6–13.

43. Giannitsis E, Mueller C, Katus HA. Skeletal myopathies as a non-cardiac cause of elevations of cardiac troponin concentrations. Diagnosis 2019; 6: 189–201.

44. Warner JV, Marshall GA. High incidence of macrotroponin I with a high-sensitivity troponin I assay. Clin Chem Lab Med 2016; 54: 1821–9.

45. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Clinical use of high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2017; 70: 996–1012.

46. Cullen L, Greenslade JH, Carlton EW, et al. Sex-specific versus overall cut points for a high sensitivity troponin I assay in predicting 1-year outcomes in emergency patients presenting with chest pain. Heart 2016; 102: 120–6.

47. Kimenai DM, Janssen EBNJ, Eggers KM, 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.

48. Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR, et al. Age and sex dependent upper reference limits for the high sensitivity cardiac troponin T assay. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 1441–8.

49. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. Eur Heart J 2011; 32:1379–89.

50. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, et al. Optimal cut-off levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. Circulation 2015; 131: 2041–50.

51. Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Freund Y, et al. Influence of age and renal function on high-sensitivity cardiac troponin T diagnostic accuracy for the diagnosis of acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2013; 111: 1701–7.

52. Puelacher C, Buse GL, Seeberger D, et al. Perioperative myocardial injury after noncardiac surgery incidence, mortality, and characterization. Circulation 2018; 137: 1221–32.

53. Than MP, Pickering JW, Sandoval Y, et al. Machine learning to predict the likelihood of acute myocardial infarction. Circulation 2019; 140: 899–909.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:
3. Medizinische Abteilung, Klinik Ottakring, Wien

Lecture Board:
Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, Wien
Prim. PD. Dr. Hannes Alber, Klagenfurt

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des Journals für Kardiologie werden approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „Akademie der Ärzte" publiziert.



Den Test zur Erlangung von 1 DFP-Punkt finden Sie unter

http://www.meindfp.at

Bitte halten Sie Ihr „meindfp"-Passwort bereit.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung



Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**