

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Leistungsfähigkeit der Troponinbestimmung in der kardialen Diagnostik

Mair J

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 1999; 6 (9)

463-474

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



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

Leistungsfähigkeit der Troponinbestimmung in der kardialen Diagnostik

J. Mair

Die Entwicklung von kommerziell erhältlichen Tests zum Nachweis der kardialen Troponine I (TnI) und T (TnT) war die wichtigste Neuerung in der Labordiagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen der letzten Jahre und war ein entscheidender Durchbruch in der Routinediagnostik. Die Troponinbestimmung ist der neue „goldene Standard“ und sollte daher von jedem Kliniklabor angeboten werden. Wegen ihrer überlegenen Spezifität sind die Troponine die Labormarker der Wahl bei allen Fragestellungen einer Myokardschädigung bei tatsächlicher oder möglicherweise vorhandener gleichzeitiger Skelettmuskelschädigung, z. B. perioperativer Myokardinfarkt, Infarktdiagnostik nach Wiederbelebung. Aufgrund ihrer hohen Sensitivität eröffnen Troponine neue Perspektiven in der kardialen Labordiagnostik. Beispielsweise finden sich bei ca. 30 % der Patienten mit Angina pectoris-Symptomatik in Ruhe nachweisbare Troponinkonzentrationen im peripheren Blut, ohne daß erhöhte Werte der Creatinkinase (CK) oder ihres Isoenzym MB (CKMB) gefunden werden. TnI und TnT sind vom EKG-Befund unabhängige Risikoindikatoren sowohl für die Kurz- als auch Langzeitprognose bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Im Vergleich zu konkurrierenden Diagnoseverfahren, die ähnliche diagnostische und prognostische Aussagen erlauben, ist die Troponinbestimmung kostengünstig und leicht zu interpretieren. Retrospektive Troponinbestimmungen in Blutproben von Therapiestudien legen nahe, daß in Zukunft Patienten mit akutem Koronarsyndrom in Abhängigkeit ihres Troponinwertes unterschiedlich therapiert werden dürften. Zur Steigerung der Kosteneffizienz ist es notwendig, alte Parameter (CKMB, Laktatdehydrogenase, Aspartat-Aminotransferase) nach Einführung der Troponinbestimmung aus dem Routineanforderungsprofil zur kardialen Labordiagnostik zu streichen.

The development of commercially available assays for the determination of cardiac troponin I (TnI) and troponin T (TnT) was the most important innovation in the field of cardiovascular laboratory diagnostics during recent years, it was a diagnostic breakthrough in routine diagnosis. Troponins are the new criterion standard and should be offered by all hospital-based laboratories. Due to their superior specificities troponins are the markers of choice for the diagnosis of acute myocardial damage in presence or the possibility of concomitant skeletal muscle injury, e.g. diagnosis of perioperative myocardial infarctions or myocardial infarctions after resuscitation. Based on their high sensitivities troponins make possible new clinical applications of cardiac markers. For example, in approximately 30 % of patients with unstable angina at rest cardiac troponins are detectable in peripheral-venous blood samples without increases in creatine kinase (CK) or its isoenzyme MB (CKMB). TnI and TnT are from ECG-findings independent risk factors for short-term as well as long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes. Compared with other diagnostic procedures with similar diagnostic and prognostic information troponin determination is cheap, and the results are easy to interpret. Recent retrospective troponin measurements in blood samples of therapeutic trials suggest that in the future patients with acute coronary syndromes are likely to be treated differently in dependence on their troponin concentrations. After implementation of troponin determination in the laboratory it is necessary to delete old cardiac markers (CKMB, lactate dehydrogenase, aspartate-aminotransferase) from the cardiac routine panel to increase cost-effectiveness. *J Kardiologie* 1999; 6: XX-XX.

Die Bestimmung der enzymatischen Aktivitäten der Creatinkinase (CK) und der Laktatdehydrogenase (LDH) sowie deren kardialer Isoenzyme CKMB und LDH-1 ist seit Jahrzehnten fester Bestandteil der Routinediagnostik kardialer Erkrankungen zur Erfassung von Myokardnekrosen. Während der letzten Jahre wurde die Bestimmung der kardialen Troponine in die Routinediagnostik eingeführt. Diese Proteine sind keine Enzyme und werden daher auch nicht mehr mittels enzymatischer Tests bestimmt, sondern unter Verwendung der Immunoassaytechnologie, die, verglichen mit der enzymatischen Bestimmungsmethode, sowohl eine bessere analytische Sensitivität und Spezifität als auch, vor allem im unteren Meßbereich, eine verbesserte Meßpräzision hat. Allerdings sind diese Immunoassays auch teurer als die klassischen enzymatischen Tests. Kardiales Troponin T (TnT) und Troponin I (TnI) waren eine große Herausforderung für die etablierten kardialen Marker und haben mittlerweile die CKMB als „goldenen Standard“ in der kardialen Labordiagnostik abgelöst. Die Zielsetzung dieses Übersichtsartikels ist es, den neuesten Stand in der laufenden Debatte zum Vergleich der Sensitivitäten und Spezifitäten der beiden kardialen Troponine zusammenzufassen und zusätzlich Anwendungsrichtlinien für die kosteneffektive Implementierung der Troponinbestimmung in der kardialen Routinediagnostik zu liefern.

Troponine – biochemische Grundlagen

Die Troponine gehören zu den regulatorischen Proteinen des quergestreiften Muskels und bilden den Troponinkomplex der dünnen Filamente, bestehend aus TnI, TnT

und Troponin C (TnC). Das Aneinandergleiten der sogenannten dicken und dünnen Filamente der quergestreiften Muskulatur führt zur Muskelkontraktion. Die Troponinkomplexe sind an das Tropomyosin der dünnen Filamente in regelmäßigen Abschnitten (40 nm-Intervalle) gebunden. TnT ist vorwiegend für die Bindung dieses Komplexes an das Tropomyosin der dünnen Filamente verantwortlich. TnI hemmt abhängig von der Kalziumbesetzung des TnC die Aktomyosin-ATPase. Der Troponinkomplex vermittelt die Kalziumaktivierung der Kontraktion und moduliert die kontraktile Funktion des quergestreiften Muskels. Troponin und Tropomyosin werden deshalb auch als regulatorische Proteine bezeichnet [1]. Die elektrische Erregung der Muskelfaser führt zu einem Anstieg des intrazellulären Calciums. Durch die Bindung des Calciums an TnC kommt es zu einer Konformationsänderung des gesamten Troponin-Tropomyosinkomplexes. Während der Diastole wird die Aktin-Myosin-Interaktion durch enge Bindung des TnI an Aktin-Tropomyosin verhindert. Nach Bindung von Calcium an Troponin C kommt es zu einer engen Bindung des TnI an das kalziumbeladene TnC. Dadurch wird die Myosinbindungsstelle an der Actindoppelhelix freigegeben und somit letztendlich die Muskelkontraktion eingeleitet.

Es gibt jeweils 3 TnI- und TnT-Isoformen, eine in den langsamen, eine in den schnellen Skelettmuskelfasern und eine im Myokard. Die unterschiedlichen funktionellen Eigenschaften der Troponinisoformen sind für die unterschiedlichen kontraktile Eigenschaften der verschiedenen Muskelfasertypen mitverantwortlich. Unterschiede in der Struktur der Isoformen ermöglichten die Entwicklung von

Eingelangt am: 19. 01. 1999, angenommen am: 28. 07. 1999.

Von der Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin Innsbruck.

Korrespondenzadresse: A.o. Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Mair, Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Kardiologie, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck, E-mail: Johannes.Mair@uibk.ac.at

hochspezifischen Antikörpern zur Bestimmung der kardialen TnI- und TnT-Isoformen. Die Strukturunterschiede der kardialen TnI-Isoform zu ihren skelettalen TnI-Isoformen (ca. 40 % der Aminosäuresequenz sind unterschiedlich) sind größer als für die TnT-Isoformen. Letztendlich gelang es aber, hochspezifische Antikörper zum Nachweis des kardialen TnT zu entwickeln. Alle kommerziellen Troponintests zeigen keine Kreuzreaktivitäten mit den skelettalen Troponinisoformen und weisen hochspezifisch kardiales Troponin nach.

Eine wichtige Eigenschaft der kardialen Troponine besteht darin, daß nicht die gesamte Menge strukturgebunden im Myokard vorliegt. Ein geringer, mengenmäßig vergleichbarer Anteil des TnI und TnT (jeweils ca. 8 % der Gesamtmenge) liegt als freier, löslicher, zytosolischer Pool vor [2]. Dieser nicht im kontraktilem Apparat kompartimentierte Anteil des TnT und TnI dürfte einem Vorstufen-Pool für die Synthese von strukturgebundenem Troponin entsprechen und ist maßgebend für die frühe Freisetzung von TnT und TnI aus dem geschädigten Myokard verantwortlich. Beide Troponine werden aus dem ischämisch geschädigten humanen Myokard während der Reperfusion nach kardioplegischem Herzstillstand mit einer zeitlichen Verzögerung von maximal 5 Minuten verglichen mit Myoglobin oder CKMB freigesetzt [2].

Sind kardiale Marker Nekrosemarker?

Während der Nachweis von mitochondrialen Enzymen (z. B. mitochondriale CK oder mitochondriale Aspartat-Aminotransferase [AST], Glutamatdehydrogenase) im Blut und die protrahierte Freisetzung von Strukturproteinen (z. B. Troponine, Myosine) über mehrere Tage als sichere Zeichen der Myokardnekrose gelten, wird immer wieder die Frage aufgeworfen, ob geringe Anstiege zytosolischer Marker (z. B. Myoglobin, CK) im peripheren venösen Blut als sichere Zeichen für eine Myokardnekrose zu werten sind. Es konnte zwar in Zellkulturexperimenten gezeigt werden, daß zytosolische Marker in geringerem Ausmaße durch das „Cytoplasmatic blebbing“ aus reversibel geschädigten Myozyten in das Kulturmedium freigesetzt werden können [3], jedoch zeigte eine kürzlich publizierte Studie, daß im Hundemodell CK-Anstiege im peripheren venösen Blut nur nach Ligaturzeiten von Herzkranzgefäßen (mindestens 15–20 Minuten) gefunden wurden, die auch zu histologisch sicher diagnostizierbaren Myokardnekrosen führten [4]. Markeranstiege im peripheren venösen Blut sind daher auf Myokardnekrosen zurückzuführen. Die derzeit allgemein akzeptierte Erklärung – obwohl nicht sicher bewiesen – für Troponinanstiege bei Patienten mit instabiler Angina pectoris, die die klassischen Kriterien des Myokardinfarktes nicht erfüllen, sind Thrombusfragmentierungen mit dadurch verursachten peripheren, mikroembolischen Verschlüssen kleiner Arterienäste, die zu Mikroinfarkten führen [5]. Diese kleinen Nekrosen werden aufgrund ihrer überlegenen Sensitivitäten bevorzugt durch Troponinmessungen erfaßt.

Sensitivitätsvergleich der kardialen Troponine

Im Vergleich der frühen diagnostischen Sensitivitäten der modernen kardialen Marker [6, 7] fanden sich keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede innerhalb von 4 Stunden nach Schmerzbeginn zum Aufnahmezeitpunkt vor Beginn der Thrombolysetherapie oder Akut-PTCA. Die Sensitivitäten aller Marker innerhalb dieses Zeitraumes waren unbefriedigend niedrig (Tabelle

1) und lagen im Bereich von ca. 50 % oder darunter [6, 7]. Während dieses Zeitraumes von 3–4 Stunden nach Schmerzbeginn ist das EKG allen Markern zur Infarktfrühdagnostik überlegen [8]. Die Erklärung hierfür ist, daß sich elektrophysiologische Veränderungen innerhalb von Minuten nach Myokardischämie finden, während hingegen die Freisetzung der kardialen Marker mit Verzögerung innerhalb von Stunden erfolgt. Negative Myoglobin-, CKMB-Masse-, CK-Isoformen-Ratios und Troponinmeßergebnisse erlauben einen verlässlichen Ausschluß eines Myokardinfarktes bereits innerhalb der 6.–10. Stunde nach Schmerzbeginn mit sehr hoher negativer Prädiktivität [6, 7]. Es besteht eine Abhängigkeit der frühen Sensitivitäten aller Marker von der Infarktgröße, bei großen Myokardinfarkten finden sich höhere Werte als bei kleinen [9].

Alle neuen Marker sind deutlich und signifikant sensibler [6, 9] als die herkömmlichen Aktivitätsbestimmungsmethoden der CK und CKMB (Tab. 1). Diese Unterschiede sind jedoch vorwiegend methodisch bedingt. Die Bestimmung der CKMB-Konzentration mit Immunoassaytechnologie hat eine im Vergleich zur enzymatischen CKMB-Aktivitätsbestimmung höhere analytische Sensitivität und Präzision im unteren Meßbereich, und dies führt auch zu einer verbesserten diagnostischen Sensitivität der CKMB als kardialer Marker. Das Prinzip der CK-Isoformenbestimmung ist folgendes: Im Gewebe gibt es jeweils nur eine Isoform jedes Isoenzym. Nach Freisetzung ins Blut werden zusätzliche Isoformen durch Abspaltung der C-terminalen Lysinreste vor allem an den M-Untereinheiten der CK-Isoenzyme durch Carboxypeptidase-N gebildet. Diese Isoformen können z. B. durch eine Hochvoltelektrophorese aufgetrennt werden. Nach Myokardschädigung verändert sich das Verhältnis von Gewebe- zu Plasmaisformen im Plasma zueinander noch bevor die CKMB- bzw. CK-Gesamtaktivitäten über die Norm ansteigen. Dadurch wird die diagnostische Sensitivität der CK und CKMB zur Infarktfrühdagnostik verbessert [6, 7]. Myoglobin und die kardialen Troponine werden mit Immunoassaytechnologie gemessen, die sich durch eine verbesserte analytische Sensitivität und Spezifität sowie Präzision, verglichen mit enzymatischen Methoden, auszeichnet. Bei den Troponinen kommt noch begünstigend hinzu, daß sie im Gegensatz zu allen anderen kardialen Markern in den Referenzpopulationen nicht nachweisbar sind und daher jedes sicher nachweisbare Troponin im Blut als pathologisch zu werten ist, abgesehen von sehr seltenen, durch analytische Interferenzen mit dem zur Troponinbestimmung verwen-

Tabelle 1: Vergleich der frühen Sensitivitäten zur Infarktfrühdagnostik von modernen mit herkömmlichen kardialen Markern

Marker	0–2 h*	2–4 h*	4–6 h*
CK	0,15	0,35	0,70
CKMB-Aktivität	0,10	0,25	0,50
CKMB-Isoformen	0,30	0,60	0,90
CKMB-Masse	0,20	0,60	0,85
Troponine	0,20	0,55	0,80
Myoglobin	0,30	0,70	0,95

*Stunden nach Schmerzbeginn

Die angegebenen Werte entsprechen einer Zusammenfassung der bis Juli 1999 publizierten Daten und sind die im angegebenen Zeitintervall zu erwartenden Höchstwerte. Insgesamt ist die Sensitivität auch aller neueren kardialen Marker innerhalb der ersten 3 Stunden nach Schmerzbeginn niedrig. Die Differenzen zwischen Myoglobin, CKMB-Masse und den Troponinen sind gering und kaum von klinischer Relevanz. Innerhalb der ersten 6 Stunden nach Schmerzbeginn sind jedoch alle neuen Marker wesentlich sensibler als die herkömmliche CK- und CKMB-Aktivitätsbestimmung.

deten Test verursachte falsch positive Meßergebnisse. CKMB-Masse, CK-Isoformen und Myoglobin wurden bereits in einer in diesem Journal früher publizierten Übersichtsarbeit ausführlich besprochen [10]. Die Troponine haben eine den anderen modernen kardialen Markern annähernd vergleichbare, jedoch insgesamt limitierte frühe Sensitivität [6, 7, 9]. Daher ist innerhalb der ersten Stunden nur ein positives Testergebnis eine diagnostische Hilfe. Um ein akutes Koronarsyndrom (AKS) mit Myokardnekrose zu 100 % ausschließen zu können, dürfen die Troponine auch noch nach 10–12 Stunden nach Schmerzbeginn nicht nachweisbar sein. Außerdem muß der Patient im Beobachtungszeitraum zugleich schmerzfrei geblieben sein. Es finden sich keine Sensitivitätsunterschiede zwischen TnI und TnT während der Frühphase des akuten Myokardinfarktes (AMI), wohl aber in der Spätphase [1, 10]. TnT bleibt üblicherweise für 1–2 Tage länger nachweisbar als TnI (beide für mindestens 4–5 Tage). Zudem findet man für TnT häufiger einen 2. Gipfel um den 4. Tag nach AMI. Die protrahierte Troponinfreisetzung erlaubt eine sensitive Diagnosestellung auch bei verzögerter Klinikeinlieferung der Patienten.

Vergleich der kardialen Troponine zur Risikostratifizierung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom

Die Troponinbestimmung ist ein Eckpfeiler zur Diagnose und Risikostratifizierung bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) [11]. Der breite Einsatz der kardialen Troponine in dieser Patientengruppe zeigte, daß bei ca. 30 % der Patienten mit Angina pectoris-Symptomatik in Ruhe erhöhte Troponinwerte im Blut gemessen wurden, ohne daß sie die klassischen WHO-Kriterien des AMI erfüllten. Abbildung 1 demonstriert die Überlegenheit der kardialen Troponinbestimmung in der Diagnostik des AKS anhand eines Fallbeispiels. Nach anfänglich verbreiteter Skepsis vieler Kardiologen ist es mittlerweile eindeutig bewiesen, daß diese IAP-Patienten mit Myokardschaden eine gleich schlechte Kurz- als auch Langzeitprognose haben wie Patienten mit non-Q-Infarkt gemäß den WHO-Kriterien [11]. Für beide Troponine konnte gezeigt werden, daß sie ein vom Aufnahme-EKG-Befund unabhängiger Risikofaktor sind. Die Höhe des Troponinwertes ist mit dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder der Notwendigkeit für revaskularisierende Interventionen in den an das akute Ereignis anschließenden Monaten korreliert. Die entsprechenden Studien wurden in einer kürzlich in diesem Journal publizierten Übersicht bereits vorgestellt [12], so daß in dieser Übersicht nur noch auf Studien, in denen TnI und TnT direkt als Prognosemarker zur Risikostratifizierung miteinander verglichen wurden, im Folgendem näher eingegangen wird. Eine Metaanalyse von Olatidoye *et al.* aller bis 1998 publizierten Daten kam zur Schlußfolgerung, daß bei TnT-positiven Patienten das Risiko des Korontodes oder AMI während des darauffolgenden Monats um ca. das 3fache gegenüber den TnT-negativen Patienten erhöht war [13]. Die Analyse der TnI-Daten ergab ein ca. 4fach höheres Risiko für TnI-positive Patienten. In der vergleichenden Metaanalyse zwischen TnI und TnT fanden sich keine signifikanten Unterschiede für beide Troponine in ihrer Eignung zur Risikostratifizierung bei AKS. Interessanter als Metaanalysen sind Studien, in denen beide Marker im selbem Patientenkollektiv direkt unter vergleichbaren Bedingungen miteinander verglichen werden. Dabei fanden sich in den bisher vorliegenden Studien zwischen beiden Troponinen ebenfalls keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede. Zwei prospektive Studien

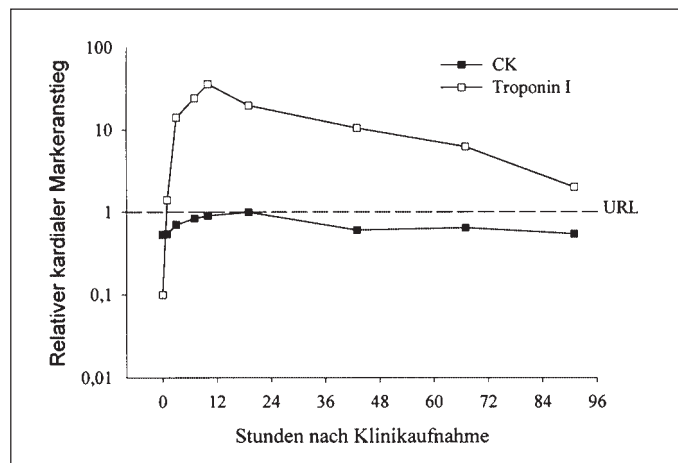


Abbildung 1: CK und Troponin I bei einer Patientin mit akutem Koronarsyndrom: Die Abbildung zeigt die CK- und Troponin I-Verläufe einer Patientin, die mit typischen Angina pectoris-Beschwerden stationär aufgenommen wurde. Zusätzlich gab die Patientin einen links-thorakalen, lateralen, lokalen Druckschmerz an. Das Aufnahme-EKG zeigte keine Hinweise für akute Myokardischämie. Die kardialen Marker lagen zum Aufnahmezeitpunkt ebenfalls im Normbereich. Bereits 1 Stunde nach Aufnahme war Troponin I leicht erhöht, der relative Anstieg des Troponin I-Maximums betrug ca. das 40fache des Normwertes. Im Gegensatz dazu lag das beobachtete CK-Maximum im Normbereich, obwohl auch für die CK eine geringe Kinetik beobachtet wurde. Das EKG des Folgetages zeigte eine T-Negativierung im Bereich der Vorderwand, echokardiographisch fand sich eine Hypokinesie anteroseptal. Die im weiteren Verlauf durchgeführte Koronarangiographie ergab einen Verschuß des Ramus interventricularis anterior. (Adaptiert aus [11].) Abkürzungen: obere Normgrenze (URL)

sind von besonderem Interesse. In der Troponinsubstudie des TRIM-Trials wurden TnI und TnT bei 516 Patienten mit AKS zur Risikostratifizierung verglichen [14]. Für die Datenauswertung wurden die Meßwerte innerhalb der ersten 6 Stunden nach Aufnahme berücksichtigt. Beide Marker waren in dieser Studie gleichermaßen gut zur Risikostratifizierung geeignet. Sowohl TnI als auch TnT waren unabhängige Risikofaktoren, wobei es keine Unterschiede zwischen TnI und TnT gab. Es fand sich außerdem eine enge Korrelation zwischen TnI- und TnT-Werten. Bei troponinnegativen Patienten lag die ereignisfreie Überlebensrate nach 30 Tagen bei beiden Markern im Bereich von 95 %, während troponinpositive Patienten nur zu rund 90 % während dieses Zeitraumes ohne kardiovaskuläres Ereignis blieben. Hamm *et al.* [15] verglichen TnI und TnT zur Risikostratifizierung in 773 konsekutiven Brustschmerzpatienten ohne ST-Streckenhebungen im Aufnahme-EKG. Blut wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme und 4 Stunden später abgenommen. Patienten mit negativem TnI oder TnT 6 Stunden nach Schmerzbeginn hatten ein sehr niedriges kardiales Risiko und entwickelten innerhalb des anschließenden Monats nur in weniger als 1 % kardiale Komplikationen (Tod oder AMI). Bei troponinpositiven Patienten lag die ereignisfreie Rate hingegen bei nur ca. 80 %. Beide Troponine waren der CKMB-Masse recht deutlich überlegen. Troponin I schnitt beim Vergleich der kardialen Marker in dieser Studie am günstigsten ab, wobei die Unterschiede zwischen den Troponinen gering und statistisch nicht signifikant waren. Wichtig aber wiederum ist, daß auch in dieser Studie die Troponinergebnisse als ein vom EKG unabhängiger, wichtiger Risikofaktor erkannt wurden. Zusammenfassend sind beide Troponine bei Patienten mit AKS gleichwertige, vom EKG-Befund unabhängige Prognosemarker. Beide sind der CKMB (inklusive CKMB-Masse) zur Risikostratifizierung überlegen. Die Troponine sind besonders hilfreich, wenn das EKG schwierig zu interpretieren ist.

Derzeit werden allerdings IAP-Patienten – mit oder ohne Troponinanstieg – während der Akutphase aufgrund Fehlens eines validierten, speziellen therapeutischen Managements für troponinpositive Patienten gleich therapiert. In den meisten derzeit laufenden Therapiestudien zum AKS werden jedoch Troponinmessungen durchgeführt. Gemäß retrospektiver Troponinbestimmungen in FRISC-, CAPTURE- und PURSUIT-Trial-Studienproben (TnT-Substudien) und erster vorläufiger Zwischenauswertungen von prospektiven Troponinbestimmungen derzeit durchgeführter Therapiestudien zum AKS, ist zu erwarten, daß in Zukunft Patienten mit AKS in Abhängigkeit ihrer Troponinmeßwerte unterschiedlich behandelt werden dürften [5, 16, 17]. In der FRISC-Studie fand sich ein signifikant die Prognose verbessernder Effekt einer 42tägigen prophylaktischen Langzeittherapie mit subkutanem, niedermolekularem Heparin (Dalteparin) ausschließlich in der TnT-positiven AKS-Patientengruppe [16]. Im CAPTURE-Trial profitierte vor allem die TnT-positive Gruppe der für eine PTCA vorgesehenen AKS-Patienten von der prä- und periinterventionellen Gabe von Abciximab durch eine signifikante Senkung der kardialen Ereignisrate (signifikante Abnahme der AMI-Rate sowohl vor als auch während der geplanten PTCA) in dieser Gruppe verglichen mit Placebo [5]. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine retrospektive Analyse (TnT-Substudie) des PURSUIT-Trials, TnT-positive Patienten profitierten bevorzugt von der Therapie mit dem Glykoprotein-IIb/IIIa-Hemmer.

Spezifitätsvergleich der kardialen Troponine

Dies ist ein zentraler Punkt der laufenden Troponin-Debatte. Ein Großteil der berichteten Diskrepanzen ist sicherlich dadurch zu erklären, daß der TnT-Test der 1. Generation eine Restkreuzreaktivität mit skelettalem TnT aufwies und dieses Problem vom Testhersteller etwas verharmlost wurde. In klinischen Untersuchungen fanden sich oftmals TnT-Anstiege in Situationen ohne klinisches Korrelat, aber ein 100%iger Ausschluß einer Myokardschädigung war ebenfalls klinisch nicht möglich. Erst vergleichende Studien mit TnT- und TnI-Messungen bei denselben Patienten deckten die klinische Relevanz des Kreuzreaktivitätsproblems des TnT-Tests der 1. Generation auf. Im TnT-Test der 2. Generation (nur dieser und zwischenzeitlich auch ein TnT-Test der 3. Generation sind im Handel!) wurde ein Antikörper ausgetauscht, und das Kreuzreaktivitätsproblem konnte so gelöst werden. Dies kann durch eigene Kreuzreaktivitätsexperimente und Untersuchungen bestätigt werden. TnT-Anstiege der Teilnehmer des Schweizer Alpinmarathons 1993 bei Messungen mit dem Test der 1. Generation waren bei TnT-Messungen mit dem Test der 2. Generation nicht mehr erhebbbar, und die TnT-Werte stiegen ähnlich dem TnI nach dem Wettkampf nicht an [18]. Nach akuten Skelettmuskeltraumata sind die Spezifitäten beider Troponine gleichwertig. Allerdings gibt es auch bei TnT-Messungen mit dem Test der 2. Generation nach wie vor Diskrepanzen zwischen TnI und TnT bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen, insbesondere bei chronisch dialysepflichtigen Patienten. Es ist der Prozentsatz der TnT-positiven bei Messungen mit dem neuen TnT-Test deutlich niedriger als mit dem alten, er ist allerdings nach wie vor höher als der für TnI. Prinzipiell hat diese Patientengruppe ein hohes kardiovaskuläres Risiko und eine hohe Inzidenz der koronaren Herzerkrankung. Für TnT wurde ein Zusammenhang mit der Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren in dieser Patientengruppe beschrieben [19]. Allerdings ist bei fehlendem klinischem Korrelat und Diskrepanzen zwischen den Troponinmeßergebnissen der negative Troponinwert der plausiblere. Generell und insbe-

sondere in diesem Patientenkollektiv darf nur ein dokumentierter Troponinanstieg mit anschließendem Abfall als Zeichen für eine akute, durchgemachte Myokardnekrose gewertet werden, und dazu sind mehrere Blutabnahmen notwendig.

Weiters steht die Frage der Freisetzung des kardialen TnT aus geschädigter Skelettmuskulatur im Raum. Die Basis für diese Hypothese ist, daß in der fetalen Skelettmuskulatur kardiale TnT-Isoformen exprimiert werden. Es wird nun postuliert, daß es, ähnlich wie bereits für die CKMB beschrieben, in der chronisch geschädigten adulten Skelettmuskulatur zu einer verstärkten Expression fetaler TnT-Isoformen im Rahmen eines Anpassungsprozesses kommt. Bei chronischen Myopathien mit gleichzeitigen akuten Muskelschädigungen könnten daher neben der CKMB auch fetale TnT-Isoformen aus dem Skelettmuskel freigesetzt werden. Wichtig dabei ist aber, daß in der fetalen humanen Skelettmuskulatur hauptsächlich fetales kardiales TnT und adultes kardiales TnT nur in geringen Mengen gefunden wurden [20]. Die erwartete Freisetzung von adultem kardialen Troponin T ist daher selbst bei Zutreffen dieser Hypothese gering. Der kommerzielle TnT-Test ist spezifisch für adultes kardiales TnT [21]. Für diese Reexpressions-Hypothese gibt es allerdings derzeit auf molekularer Ebene keinen direkten Beweis. Studien, die allgemein als Beweis für diese Hypothese angesehen werden [22, 23], beruhen auf immunhistochemischen und Westernblot-Befunden, die teilweise mit nur schlecht charakterisierten Antikörpern durchgeführt wurden. Es ist nicht sicher nachvollziehbar, welche der TnT-Isoformen bzw. Epitope von den Antikörpern erkannt wurden. So mußte unlängst eine Gruppe ihre früheren Publikationen zur Expression von kardialen TnT bei Patienten mit Nierenerkrankungen und Muskelerkrankungen selbst relativieren, weil sie bei neueren Untersuchungen mit gut charakterisierten Antikörpern zwar eine Änderung im TnT-Isoformenexpressionsmuster, aber keinen sicheren Hinweis für die Expression des humanen, adulten, kardialen TnT gefunden hat [21, 23]. In eigenen, noch nicht veröffentlichten Untersuchungen fanden wir leichte TnT-Anstiege ($< 0,3 \mu\text{g/L}$) bei ca. 60 % der untersuchten Kinder mit Duchenne'scher Muskeldystrophie. TnI lag durchwegs im Normbereich, CKMB war zum Teil massiv erhöht [24]. Auch bei Patienten mit Dermato- bzw. Polymyositis fanden wir Diskrepanzen zwischen beiden Troponinen, häufiger bei Patienten mit schweren Erkrankungsformen [24]. Es gibt daher indirekte Hinweise für eine höhere Spezifität des TnI bei Patienten mit klinisch fortgeschrittenen Myopathien. Ebenso dürfte TnI ein etwas herzspezifischerer Marker bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen oder Multiorganerkrankungen sein. Es ist jedoch für die Routinediagnostik festzuhalten, daß bei mehr als 90 % der zur Troponinbestimmung anfallenden Proben die möglichen Spezifitätsunterschiede irrelevant sind, insbesondere bei akuten Skelettmuskeltraumata (z. B. Polytrauma).

Fehlende Standardisierung der Troponin I-Tests der verschiedenen Hersteller

Ein wichtiges Problem ist die fehlende Standardisierung der verschiedenen TnI-Tests. Dadurch sind die Meßwerte nicht direkt vergleichbar und in Studien gefundene Entscheidungsgrenzen nicht auf andere Tests übertragbar. Dieses Problem ist in Tabelle 2 anhand eines Fallbeispiels veranschaulicht, das den Troponinverlauf bei einem AMI-Patienten während der Frühphase zeigt. TnI wurde mit 2 verschiedenen Tests gemessen. Auffallend ist der Unter-

schied der Absolutwerte, die Werte der verschiedenen Tests korrelieren aber üblicherweise sehr eng miteinander. Wichtig ist, daß sich der Umschlag von negativ auf positiv bei allen 3 Troponintests zum selben Zeitpunkt findet. An der Standardisierung wird bereits gearbeitet, um die Vergleichbarkeit der verschiedenen TnI-Tests herzustellen [25].

Richtlinien zur klinischen Anwendung der Troponinbestimmung in der Routinediagnostik

Indikation zur Troponinbestimmung aufgrund der höheren Herzmuskelspezifität

Wegen ihrer überlegenen Spezifität sind die Troponine die Labormarker der Wahl bei allen Fragestellungen einer Myokardschädigung bei gleichzeitiger oder möglicherweise vorhandener gleichzeitiger Skelettmuskelschädigung, z. B. perioperativer Myokardinfarkt, AMI-Diagnose nach Wiederbelebung oder außergewöhnlichen körperlichen Belastungen oder zur kardialen Labordiagnostik bei Intensivpatienten. Alle anderen Marker sollten in diesen Indikationen aus Kostengründen nicht mehr bestimmt werden, weil die Ergebnisse aufgrund von Spezifitätsproblemen bei der Diagnosesicherung nicht weiterhelfen.

Die Rolle der Troponine im Management von Brustschmerzpatienten

Von großer praktischer Bedeutung ist das Management von Brustschmerzpatienten. Dabei sind die folgenden Ziele und Vorgaben zu beachten: (1) rasches Erkennen eines AMI bzw. AKS, (2) rasche Einleitung einer Thrombolyse-therapie bzw. Akut-Perkutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) bei dafür geeigneten Patienten, (3) Vermeiden der Entlassung von Risikopatienten aus der Notfallaufnahme und (4) korrekte Risikostratifizierung, um unnötige Aufnahmen an die Coronary care unit (CCU) zu vermeiden. Entsprechend dem Aufnahme-EKG ergeben sich 4 typische klinische Situationen (siehe Abbildung 2):

1. Bei Patienten mit typischen, auf einen AMI hinweisenden EKG-Veränderungen im Aufnahme-EKG muß versucht werden, das infarktbezogene Gefäß möglichst rasch wiederzueröffnen (Thrombolyse-therapie, Akut-PTCA). Alle großen AMI-Interventionsstudien hatten bisher ausschließlich klinische und EKG-Kriterien als Einschlusskriterien. Daher beruhen derzeit alle akuten therapeutischen Entscheidungen in dieser Patientengruppe auf Anamnese und Aufnahme-EKG. Kardiale Markerbestimmungen dienen üblicherweise vorwiegend zur Diagnosesicherung, Verlaufskontrolle und Abschätzung der Infarktgröße, wenn die Therapieentscheidungen schon getroffen wurden. Bei entsprechendem klinischem Verdacht können Reinfarkte anhand eines erneuten Markieranstieges diagnostiziert werden. Mittels der initialen Anstiegsraten kardialer Marker innerhalb der ersten 90 Minuten nach Beginn der Thrombolyse-therapie läßt sich der Erfolg dieser Behandlung mit hoher Verlässlichkeit dokumentieren [26]. Dennoch werden kardiale Marker in dieser Indikation routinemäßig derzeit kaum eingesetzt, weil erstens bei kritischen, hämodynamisch instabilen Patienten, wenn es die Gegebenheiten erlauben,

ohnehin eine akute Koronarangiographie durchgeführt wird und zweitens bei stabilen Patienten die Vorteile einer akuten Intervention gegenüber einer elektiven in der Subakutphase nicht eindeutig bewiesen sind. Zur Frage zusätzlicher antithrombotischer und plättchenaggregationshemmender Therapien bei fehlendem Thrombolyse-therapieerfolg gibt es noch nicht ausreichend gesicherte Daten, die eine solche Vorgehensweise außerhalb von klinischen Studien derzeit rechtfertigen würden. Ähnlich den AKS-Patienten konnte auch für AMI-Patienten mit ST-Streckenhebungen im Aufnahme-EKG gezeigt werden, daß der Aufnahme-TnT-Meßwert prognostische Aussagen zuläßt [2].

2. Bei Patienten mit typischer Klinik und komplettem Linksschenkelblock (LSB), von dem man nicht weiß, ob er sich neu entwickelt hat oder bereits vorbestand, Schrittmacher-EKG oder eine durch linksventrikuläre Hypertrophie oder einen alten AMI vorbestehende Repolarisationsstörung kommt den kardialen Markern eine Rolle für Diagnose und unter Umständen auch für Therapieentscheidungen zu, da im Zweifelsfall ein positiver Markerbefund die Entscheidung für die Thrombolyse-therapie wesentlich erleichtern kann [16]. In diesem Patientenkollektiv stößt auch die Akut-Echokardiographie an ihre Grenzen. Die Septumdyssynergie bei LSB läßt keine Ischämiediagnostik im Septumbereich zu. Regionale Wandbewegungsstörungen erlauben keine verlässliche Differenzierung zwischen Ischämie, AMI und Infarkt Narbe [28].

3. Patienten mit pathologischem Aufnahme-EKG aber nicht infarkttypischen EKG-Veränderungen sind eine Domäne der kardialen Markerbestimmung, insbesondere der Troponinbestimmung. In Abhängigkeit vom Verlauf der kardialen Marker werden diese Patienten als non-Q-wave-Infarkte, Patienten mit instabiler Angina pectoris mit oder ohne Myokardnekrose oder als Patienten mit Brustschmerzen einer nichtkardialen Ursache klassifiziert. Den kardialen Troponinen kommt eine zentrale Rolle in Diagnose und Risikostratifizierung zu.

4. Bei Brustschmerzpatienten mit normalem Aufnahme-EKG wird in Abhängigkeit der Ergebnisse serieller EKG-Verlaufsbeobachtungen und kardialer Markerbestimmungen ein AMI bzw. AKS diagnostiziert oder als Ursache für die angegebenen Beschwerden ausgeschlossen.

Tabelle 2: Troponinverlauf bei einem Herzinfarktpatienten

Zeit nach Schmerzbeginn	Troponin I (µg/L) (Behring, Opus)	Troponin I (µg/L) (Beckmann)	Troponin T (µg/L)
Normalwert	< 0,5	< 0,1	< 0,1
3 h	< 0,5	0,04	0,07
4 h	8,2	0,35	0,69
6 h	42,8	1,59	1,97

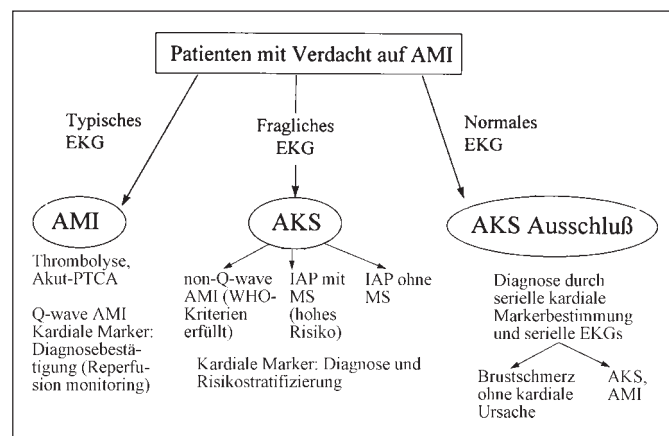


Abbildung 2: Die Rolle kardialer Marker im Management von Brustschmerzpatienten. Abkürzungen: akuter Myokardinfarkt (AMI), akutes Koronarsyndrom (AKS), instabile Angina pectoris (IAP), Myokardschaden (MS), Weltgesundheitsorganisation (WHO). Adaptiert aus [11].

Kosteneffiziente Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der klinischen Routinediagnostik

Im Prinzip können durch die Troponinbestimmung alle anderen Marker ersetzt werden. Die Beibehaltung der Bestimmung der CK-Aktivität wird aber dennoch zumindest für die Dauer der Umstellungsphase weiter empfohlen, um den behandelnden Ärzten einen vertrauten, kostengünstigen Marker zu liefern. Die Bestimmung der CK-Aktivität bietet darüber hinaus, falls erwünscht, die Möglichkeit, zwischen einem AMI nach WHO-Kriterien und einem AKS ohne infarkttypisches EKG, aber mit Myokardnekrose zu unterscheiden. Die derzeit gebräuchlichen CK-Kriterien zur AMI-Diagnostik fordern einen Anstieg des CK-Gipfelwertes über das Doppelte des Normalwertes. Zu beachten ist, daß die wahren CK-Maxima jedoch bei weitmaschigem Blutabnahmeschema oft nicht erfaßt werden.

Bei Patienten mit infarkttypischem Aufnahme-EKG sind nur wenige Blutabnahmen innerhalb der ersten 24 Stunden notwendig, beispielsweise zum Aufnahmezeitpunkt und 12 und 24 h später (oder nächster Tag morgens), weil die Diagnose primär klinisch gestellt wird und sich alle therapeutischen Entscheidungen danach richten (Tab. 3A). Dafür ist es aber sinnvoll, den Verlauf der kardialen Marker über mehrere Tage zu verfolgen. Der Aufnahme-Troponinmeßwert erlaubt prognostische Aussagen, die 30-Tage-Mortalität von TnT-positiven AMI-Patienten liegt im Bereich von 10–15 %, die von TnT-negativen hingegen nur zwischen 3–6 % [27]. Aus dem Markerverlauf läßt sich die Infarktgröße abschätzen. Sollte ein Reperusionsmonitoring gewünscht werden, erfordert dies eine zusätzliche Blutabnahme 90 Minuten nach Thrombolysetherapiestart. Als Marker bietet sich das Myoglobin an, ein mehr als 4facher Anstieg des Myoglobinausgangswertes innerhalb von 90 Minuten nach Thrombolysestart spricht mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine komplette Reperfusion des infarktbezogenen Gefäßes [26].

Bei Patienten ohne typische EKG-Veränderungen andererseits muß möglichst rasch die Diagnose gesichert und das Risiko der Patienten abgeschätzt werden, weil davon das weitere Management abhängt. Deshalb sind 4stündlich Blutabnahmen innerhalb der ersten 12 Stunden sinnvoll, um rasch die gewünschten Informationen zu erhalten (Tab. 3B). Zum sicheren Nachweis einer Myokardnekrose muß ein Anstieg und Abfall der Troponinwerte dokumentiert werden. Markerbestimmungen über mehrere Tage sind nicht unbedingt notwendig und werden daher aus Kostengründen nicht für die Routine empfohlen. Die Sinnhaftigkeit der zusätzlichen Myoglobinbestimmung zum Aufnahmezeitpunkt und 4 Stunden später hängt von den lokalen Gegebenheiten ab. Sollte der Ausschluß eines AMI zur 4. Stunde gegenüber dem Ausschluß zur 8. Stunde nach Aufnahme Änderungen in der Patiententriage (z. B. weitere Betreuung auf CCU, Normalstation oder ambulant) nach sich ziehen, so ist die Einführung der Myoglobinbestimmung in dieser Patientengruppe sinnvoll.

Troponine eröffnen neue Perspektiven in der kardialen Labordiagnostik

Die Troponinbestimmung eröffnete wegen ihrer außerordentlichen Sensitivität und Spezifität völlig neue Perspektiven in der kardialen Labordiagnostik, z. B. Diagnose bei Myokarditisverdacht, toxischer Myokardschädigung, Herztransplantation, Qualitätskontrolle in der interventionellen Kardiologie und Herzchirurgie.

Tabelle 3: Empfohlenes Blutabnahmeschema zur Bestimmung der kardialen Marker bei Verdacht auf akutes Koronarsyndrom

A. Patienten mit infarkttypischen ST Streckenhebungen im Aufnahme-EKG

Abnahmezeitpunkte	Kardiales Troponin	CK	Myoglobin (fakultativ)
Aufnahme	X	X	(X)
90 Minuten n. A. (fakultativ)	(X)	(X)	(X)
12 Stunden n. A.	X	X	
24 Stunden n. A. (nächster Tag morgens)	X	X	
Täglich bis 5.Tag*	X	X	

* CK-Bestimmung routinemäßig nur bis zur Normalisierung

B. Patienten ohne infarkttypisches Aufnahme-EKG

Abnahmezeitpunkte	Kardiales Troponin	CK	Myoglobin (fakultativ)
Aufnahme	X	X	(X)
4 Stunden n. A.	X	X	(X)
8 Stunden n. A.	X	X	
12 Stunden n. A.	X	X	
24 Stunden n. A. (nächster Tag morgens)	X	X	

Abkürzungen: nach Aufnahme (n. A.)

Im Mausmodell konnte gezeigt werden, daß TnT und TnI sensitivere Marker bei Myokarditis als CKMB sind. Diese Ergebnisse konnten auch in einer größeren klinischen Studie bereits bestätigt werden [29]. Ein positives Troponinergebnis bestätigt zweifelsohne die Verdachtsdiagnose, aber ein negatives Ergebnis kann sie nicht ausschließen, weil entzündliche Prozesse, die sich vorwiegend im Interstitium abspielen, kaum Myokardnekrosen verursachen und daher durch die Troponinbestimmung nur schlecht erfaßt werden können [30]. Troponine wurden bereits erfolgreich zur Evaluierung akuter Kardiotoxizität von Zytostatikatherapiezyklen eingesetzt [1]. Die klinischen Studien zu den Troponinen zur Erfassung der Transplantationsabstoßungsreaktion sind eher enttäuschend [31]. Nach orthotoper Herztransplantation bleiben TnI für ca. 1 Monat und TnT für ca. 2 Monate nachweisbar, auch bei völlig komplikationslosen klinischen Verläufen. Die Ursache dafür ist noch ungeklärt. Dieses Verhalten aber erschwert die Verwendung als Abstoßungsmarker während dieser Zeitphase. Zudem fanden sich Troponinerhöhungen nur bei den schwersten Formen der Abstoßungsreaktion (Grad 3B und 4). Bei nicht verwertbaren Myokardbiopsien kann allerdings ein normaler Troponinwert eine schwere Abstoßungsreaktion ausschließen. Überzeugender sind die Ergebnisse bei der Auswahl möglicher Organspender. Herzen von Organspendern mit nachweisbarem Troponin im peripheren Blut haben ein deutlich erhöhtes Risiko für ein frühes Organversagen während der ersten postoperativen Tage [31]. Eine weitere wichtige Aufgabe kommt den Troponinen in der Qualitätskontrolle in der interventionellen Kardiologie zu [1]. Kleine Myokardnekrosen, wie sie z. B. bei Seitenastverschlüssen während PTCA oder Stenting oder bei Katheterablationstherapie von Herzrhythmusstörungen auftreten, lassen sich mit den Troponinen viel exakter nachweisen als mit anderen Markern. Ebenso sind Troponinverläufe geeignete Endpunkte zum Vergleich unterschiedlicher Kardioplegieverfahren während herzchirurgischer Eingriffe [1, 32].

Schlußfolgerung

Die Einführung der Troponinbestimmung in die Routinediagnostik war ein entscheidender Durchbruch. Obwohl noch vereinzelt die Meinung vertreten wird, daß die Bedeutung der Troponine überschätzt wird [12], ist zu betonen, daß TnI und TnT die CKMB als „goldenen Standard“ in der Labordiagnostik akuter Myokardschädigungen mittlerweile aufgrund ihrer höheren Spezifität und Sensitivität abgelöst haben. Daher sollten Troponinbestimmungen von jedem Kliniklabor angeboten werden. Die Herzmuskelspezifität beider Troponine ist der der CKMB eindeutig überlegen. Deshalb sollten bei gleichzeitiger Skelettmuskelschädigung nur mehr Troponine zur kardialen Labordiagnostik bestimmt werden. Nach derzeitigem Wissensstand dürfte TnI in bestimmten, eher seltenen Patientengruppen mit chronischen Myopathien der etwas herzspezifischere Marker der beiden Troponine sein. Bei kardiologischen Patienten mit AKS sind beide Troponine gleichwertige, vom EKG unabhängige Prognosemarker und zur Risikostratifizierung der CKMB überlegen.

Im Vergleich zur enzymatischen Bestimmung der CK- und CKMB-Aktivitäten sind jedoch die Laborkosten für Troponinbestimmungen wesentlich höher. Bei diesem Kostenvergleich werden aber meistens die niedrigen Kosten der Immuninhibitionsmethode zur CKMB-Aktivitätsbestimmung herangezogen. Zu beachten ist, daß diese im deutschsprachigen Raum weit verbreitete Methode der CKMB-Aktivitätsbestimmung nicht das CKMB-Isoenzym nachweist, sondern nur die CK-B-Untereinheiten. Daher führt jede Erhöhung der CKBB zu einem positiven Testergebnis und zu methodisch bedingten Spezifitätsproblemen. Um sicher zu sein, daß wirklich CKMB im Blut erhöht ist, muß jedes positive Meßergebnis der Immuninhibitionsmethode durch eine sichere Methode zum Nachweis der CKMB (Elektrophorese, Enzymimmunoassay) bestätigt werden. Wird dies beim Kostenvergleich der CKMB und Troponinbestimmung berücksichtigt, dann gibt es keine wesentlichen Unterschiede der Laborkosten.

Verglichen mit konkurrierenden Diagnoseverfahren, die ähnliche diagnostische und prognostische Aussagen erlauben, ist die Troponinbestimmung kostengünstig und leicht zu interpretieren. Heesch *et al.* [33] konnten zeigen, daß die zusätzlichen Kosten für die zweimalige Troponinbestimmung bei Brustschmerzpatienten der Notfallaufnahme mit einem – verglichen mit den Troponinbestimmungsmethoden des Zentrallabors – teuren Vollblutschnelltest durch eine Reduktion der stationären Aufnahmen um nur 2,1 % vollständig gedeckt sind. Collinson *et al.* [34] untersuchten die ökonomischen Aspekte des Wechsels von der CKMB- zur TnT-Bestimmung. Ausgangspunkt ihrer Berechnung war eine TnT-Bestimmung zum Aufnahmezeitpunkt und 4 Stunden später bei Brustschmerzpatienten der Notfallaufnahme, die nicht aufgrund eines eindeutigen EKG-Befundes ohnehin stationär aufgenommen werden mußten. Laut ihren Kosten-Nutzen-Berechnungen können erhebliche Summen durch Abnahme unnötiger stationärer Aufnahmen eingespart werden, ohne Risikopatienten fälschlicherweise zu entlassen. Diese Analysen zeigen, daß die Einführung der Troponinbestimmung, abgesehen von ihrer medizinischen Notwendigkeit, aufgrund der Überlegenheit der Troponine im Vergleich zur CKMB kosteneffizient ist. Eine weitere Steigerung der Kosteneffizienz ist durch Streichung alter Parameter (CKMB, LDH, AST) aus dem Routineanforderungsprofil zur kardialen Diagnostik nach Einführung der Troponinbestimmung möglich.

Literatur:

1. Mair J. Progress in myocardial damage detection: new biochemical markers for clinicians. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1997; 34: 1–66.
2. Bleier J, Vorderwinkler KP, Falkensammer J *et al.* Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clin Chem* 1998; 44: 1912–8.
3. Piper HM, Schwartz P, Spahr R *et al.* Early enzyme release from myocardial cells is not due to irreversible cell damage. *J Mol Cell Cardiol* 1984; 16: 385–8.
4. Ishikawa Y, Saffitz JE, Mealman JE, Grace AM, Roberts R. Reversible myocardial ischemia is not associated with increased creatine kinase activities in plasma. *Clin Chem* 1997; 43: 467–75.
5. Hamm CW, Heesch C, Goldmann B, *et al.* Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999; 340: 1623–9.
6. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponin I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1995; 41: 1266–72.
7. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, *et al.* Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 1671–7.
8. Mair J, Smidt J, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. A decision tree for the early diagnosis of acute myocardial infarction in non-traumatic chest pain patients at hospital admission. *Chest* 1995; 108: 1502–9.
9. de Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT. Value of myoglobin, troponin T, and CKMB mass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation* 1995; 92: 3401–7.
10. Mair J, Puschendorf B. Aktuelle Aspekte der Labordiagnostik des akuten Myokardinfarktes (1. und 2. Teil). *J Kardiologie* 1995; 2: 7–16; 67–76.
11. Mair J, Puschendorf B, Pachinger O. Eckpfeiler in Diagnose und Risikobestimmung: zum Stellenwert der Bestimmung des kardialen Troponin I und Troponin T bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. *Wien Klin Wochenschrift* 1998; 23a: 10–9.
12. Kirchgatterer A. Die kardialen Troponine: wird die Bedeutung überschätzt? *J Kardiologie* 1998; 5: 287–98.
13. Olatidoye AG, Wu AHB, Feng YJ, Waters D. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1405–10.
14. Lüscher M, Ravkilde J, Thygesen K, Heickendorff L, for the TRIM study group. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 2578–85.
15. Hamm CW, Goldmann BU, Heesch C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997; 337: 1648–53.
16. Lindahl B. Therapeutic implications of the use of cardiac markers in acute coronary syndromes. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59 (Suppl 230): 43–9.
17. Lindahl B, Venge P, Wallentin L, for the FRISC study group. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 43–8.
18. Mair J, Schoberberger W, Koller A *et al.* Risk for exercise-induced myocardial injury for athletes performing prolonged strenuous endurance exercise (letter). *Am J Cardiol* 1997; 80: 543–4.
19. Haller C, Zehelein J, Remppis A, Müller-Bardorff M, Katus HA. Cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease: absence of expression in truncal skeletal muscle. *Clin Chem* 1998; 44: 930–8.
20. Anderson PAW, Malouf NN, Oakeley AE, Pagani ED, Allen PD. Troponin T isoform expression in humans: a comparison among normal and failing adult heart, fetal heart, and adult and fetal skeletal muscle. *Circ Res* 1991; 69: 1226–33.
21. Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, Odland M, Anderson PAW, Apple FS. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. *Clin Chem* 1998; 44: 1919–24.
22. Bodor GS, Survant L, Voss EM, Smith S, Porterfield D, Apple FS. Cardiac troponin T composition in normal and regenerating skeletal muscle. *Clin Chem* 1997; 43: 476–84.
23. McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and CKMB in dialysis patients without ischaemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin Chem* 1997; 43: 976–82.
24. Erlacher P. Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Expression kardialer Troponine im Skelettmuskel bei Myopathien. Dissertation, Leopold-Franzens-Universität Innsbruck, 1999.

25. Dati F, Panteghini M, Apple FS, Christenson RH, Mair J. Proposals from the IFCC Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage (C-SMCD): Strategies and concepts on standardization of cardiac markers. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59 (Suppl 230): 113–24.
26. Laperche T, Steg PG, Dehoux M, *et al.* A study of biochemical markers of reperfusion early after thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 2079–86.
27. Stubbs P. The cardiac troponins: uses in routine clinical practice – experiences from GUSTO and other clinical trials. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl N): N59–N63.
28. Sabia P, Afrookteh A, Touchstone A, Keller MW, Esquivel L, Kaul S. Value of regional wall motion abnormality in the emergency room diagnosis of acute myocardial infarction – A prospective study using two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1991; 84 (Suppl I): I-85–I-92.
29. Lauer B, Niederau C, Schultheiss HP, *et al.* Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1354–9.
30. Mair J, Puschendorf B. Myocardial injury: Laboratory diagnosis. Springer, Heidelberg, Germany, 1997; 94–5 und 106–7.
31. Anderson JR. The assessment of myocardial damage in heart transplantation. In Kaski JC, Holt DW (eds). *Myocardial damage: Early detection by novel biochemical markers*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, 1998; 159–73.
32. Cohen G, Feder-Elituv R, Iazetta J, *et al.* Phase 2 study of adenosine cardioplegia. *Circulation* 1998; 98 (Suppl 19): II225–II233.
33. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann BU, Möller RH, Meinertz T. Cost-effectiveness of a rapid test for troponin in emergency admissions. *Dtsch Med Wochenschr* 1998; 123: 1229–34.
34. Collinson PO. Economic aspects of new biochemical markers for the detection of myocardial damage. In: Kaski JC, Holt DW (eds). *Myocardial damage: early detection by novel biochemical markers*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, 1998; 173–87.

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](#)