

Ulf Näslund, docent, överläkare, kardiologi, Hjärtcentrum, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
(ulf.naslund@medicin.umu.se)

Troponiner kan ge bättre diagnostik av hjärtinfarkt

Internationella riktlinjer bör beaktas

■ Under 1990-talet har diagnostiken av akut hjärtinfarkt utvecklats snabbt. Transaminaser och kreatinkinas (CK) har kompletterats och ersatts av nya metoder med större diagnostisk precision, t ex CK-MB (massa) och troponiner. Sverige har legat långt framme tack vare forskning som bedrivits bl a i Göteborg, Helsingborg och Uppsala. Denna utveckling har varit välkommen med tanke på att hjärtinfarkt är en vanlig och allvarlig folksjukdom. Tillförlitlig diagnostik redan under de första timmarna av en hjärtinfarkt är viktigare nu än för 10–20 år sedan, eftersom det nu finns en effektiv terapiarsenal att välja ur.

Flera artiklar i Läkartidningen under de senaste åren har diskuterat dessa nya metoder [1–4]. Man har även efterfrågat större enighet i tillämpningen av myokardskademarkörer mellan olika sjukhus [1, 3].

Utveckling kantad av förvirring

Emellertid har metodutvecklingen också kantats av förvirring och misslyckanden. Vetenskapligt sett har det rått enighet om de nya metodernas stora förtjänster. Men i praxis vid laboratorierna och i kliniken har man varit oenig om hur metoderna skall tillämpas och hur analysresultaten skall tolkas. För en och samma metod analyserad på samma typ av instrument har man vid olika sjukhus haft olika referensnivåer och beslutsgränser för hjärtinfarkt. En förhöjning av CK-MB (massa) till 11 µg/l har renderat diagnosen hjärtinfarkt vid en medicinklinik men inte vid en annan. Än större osäkerhet kan man anta ha förelegat inom kirurgiska specialiteter, där diagnostiken inte tillhör vardagen och är som svårast på grund av eventuell samtidig skelettmuskelskada orsakad av trauma eller kirurgi.

För troponin T finns en standardiserad metod vars patent så småningom går ut. För troponin I finns inget patent, varför marknadskrafterna gör sig mer gällande i form av olika kommersiellt tillgängliga metoder av varierande kvalitet, men förmodligen till lägre kostnad än den för troponin T. Dessvärre har en del sjukhus drabbats av onödiga kostnader och osäkerhet på grund av att man investerat i metoder som inte varit tillräckligt validerade och därför inte hållit måttet.

Begreppet MMD, »minimal myocardial damage«, har använts, men enligt olika kriterier på olika sjukhus. Vid jämförbara lätt förhöjda nivåer av CK-MB (massa) har det inneburit

SAMMANFATTAT

I de riktlinjer för diagnostik av hjärtinfarkt som utarbetats av American College of Cardiology i samarbete med European Society of Cardiology får myokardskademarkörerna ökad tyngd. Troponin I eller T skall vara standardmetod, CK-MB reduceras till komplement vid misstanke om reinfarkt och kvarstående troponinförhöjning.

Ett nytt sätt att ange beslutsgräns för hjärtinfarkt införs. Krav och standard sätts för laboratoriediagnostiken. Metoder som införs skall vara publicerade i vetenskapliga tidskrifter.

Införandet av troponiner leder till en diagnostik med högre sensitivitet och specificitet, men detta innebär också att fler hjärtinfarkter diagnostiseras och att information till patienten om små troponinintegreringar måste ges varsamt och med ansvar.

ST-förändringar i EKG skall bedömas vid J-punkten. I övrigt är man ödmjuk inför den 100 år gamla EKG-metoden och efterlyser fler studier för etablerande av kriterier för hjärtinfarkt!

De nya riktlinjerna täcker inte alla kliniska situationer, och de kan av ekonomiska skäl inte anammas av alla länder.

Riktlinjerna klagar inte hur förhöjda myokardskademarkörer vid kranskärlsinterventioner (procedurrelaterad myokardskada) skall handläggas. Men om rekommendationerna införs och tillämpas kan vi få en förbättrad och mer enhetlig diagnostik, till gagn för de kranskärlssjuka patienterna.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

II Fakta 1

Definition av hjärtinfarkt

Kriterier för akut, pågående eller nyligen genomgången hjärtinfarkt

Endera av följande kriterier uppfyller diagnosen akut, pågående eller nyligen genomgången hjärtinfarkt:

1. Typisk stegring och gradvis minskning (troponin) eller snabba stegring och minskning (CK-MB) av biokemiska markörer för myokardnekros tillsammans med åtminstone ett av följande:

- ischemiska symtom;
- utveckling av patologiska Q-vågor i EKG;
- EKG-förändringar tydande på ischemi (höjning eller sänkning av ST-segmentet);
- Kranskärlsintervention (t ex perkutan koronar angioplastik, PCI).

2. Fynd av akut hjärtinfarkt vid patologisk–anatomisk undersökning (obduktion).

Kriterier för etablerad/genomgången hjärtinfarkt

Endera av följande kriterier uppfyller diagnosen genomgången hjärtinfarkt:

1. Utveckling av nya patologiska Q-vågor i en EKG-serie, vare sig patienten kan eller inte kan minnas tidigare symtom. Biokemiska markörer för myokardnekros kan ha normaliserats, beroende på hur lång tid som gått sedan infarkten utvecklades.

2. Fynd som vid hjärtinfarkt som läkt eller är under läkning vid patologisk–anatomisk undersökning (obduktion).

I översättning från European Heart Journal 2000;21:1502-13 och Journal of the American College of Cardiology 2000;36:959-69.

en infarktidiagnos (I21.0–9) på vissa sjukhus och en angina-diagnos (I20.0–9) på andra. Tolkningarna har varierat även inom kliniker.

Förändringar av beslutsgränser avseende myokardskademarkörer utan samtidiga ändringar i laboratorieteknik genomfördes kort efter det att Socialstyrelsen lagt fram sin kritiserade utredning 1996 om korttidsdödlighet i hjärtinfarkt på de svenska sjukhusen [5, 6]. Sänkningarna av beslutsgränserna (vilket leder till fler små hjärtinfarkter och därmed en relativt sett lägre letalitet, dvs snyggare siffror) gjordes sannolikt delvis av opportuna skäl på grund av den massmediala uppmärksamhet som rapporten gav upphov till. De snabba och ryckiga förändringarna av metoder och diagnostiska kriterier skapade osäkerhet och förvirring.

Nya riktlinjer

Nu har tiden kommit att lämna dessa dyrköpta men nyttiga erfarenheter bakom oss. De riktlinjer som laboratiemedicinen och American College of Cardiology tillsammans med European Society of Cardiology publicerade år 2000 (Fakta 1) ger tillsammans med arbetet med definitioner och vårdregistrering inom Riks-HIA (Fakta 2) stöd för det goda i den nya diagnostiken i form av definierade krav på metoder och uttolkare [7-9]. Beslutsgränser för myokardskada och hjärtinfarkt har angivits. Om riktlinjerna tillämpas allmänt kan variationer i diagnossättning mellan läkare, sjukhus och länder minska, åtminstone i de länder som har råd med de nya myokardskademarkörerna.

De viktigaste punkterna i de nya riktlinjerna följer nedan:

• *Troponin I eller T skall vara standardmetod* (Fakta 1–3). CK-MB (massa) har fortfarande en roll som alternativ när man inte har tillgång till en troponinmetod och som komplement vid misstanke om reinfarkt när troponiner fortfarande är förhöjda. Troponiner kan vara förhöjda i sju till tio dagar efter en hjärtinfarkt, CK-MB (massa) normaliseras inom cirka tre dygn (Figur 1).

I de nya riktlinjerna får myokardskademarkörerna en större tyngd än i tidigare definitioner [10, 11]. Förutom stegring av en myokardskademarkör över en noga definierad gräns skall minst ett av fyra andra kriterier uppfyllas (ischemiska symtom, patologisk Q-våg i EKG, ischemiska ST-segmentförändringar i EKG eller kranskärlsintervention). I den gamla definitionen skulle två av tre jämbördiga kriterier vara uppfylla (typiska symtom, markörstegring, typiskt EKG-mönster).

• *Beslutsgränsen för troponin I eller T och CK-MB (massa)* sätts till den 99:e percentilen av värden i en normal referenspopulation (ca +3 SD från medelvärdet i en normalpopulation). Detta är ett nytt sätt att definiera beslutsgräns. Tidigare har ofta använts dubbla värdet för övre referensgränsen ($=2 \times [\text{medelvärdet} + 2 \text{ SD}]$). I praktiken har det inneburit en beslutsgräns med CK-MB (massa) vid ca 10. Med den nya definitionen skulle gränsen för den standardiserade CK-MB (massa)-metod som är förhärskande i Sverige hamna lägre, vid ca 5. Emellertid fordras i de nya riktlinjerna två värden över den gränsen. Om endast ett värde överstiger gränsen skall det värdet överstiga dubbla beslutsgränsen. För troponin I eller T kan det räcka med ett värde över beslutsgränsen, eftersom troponinerna till skillnad från CK-MB är myokardspecifika. Emellertid anges i riktlinjerna att man bör se stegring följd av minskning med minst ett värde över referensgränsen.

För närvarande klarar ingen troponinmetod kraven fullt ut. För troponin T torde 99:e percentilen i en referenspopulation vara $<0,01 \mu\text{g/l}$ (Roche troponin T kit insert). Mätosäkerheten vid denna nivå har gjort att Riks-HIA lagt diskriminationsgränsen vid $0,05 \mu\text{g/l}$. För troponin I rekommenderar Riks-HIA att gränsen skall motsvara troponin T $0,05 \mu\text{g/l}$, ett värde som beror på vilken av ett tiotal olika kommersiellt tillgängliga analysmetoder man valt.

Här kommer bilden att klarna när de nya kvalitetskraven får genomslag och en standardisering av troponin I-metoderna slutförs [12]. För Riks-HIA skall kriterierna för hjärtinfarktidiagnoser revideras utifrån de nya riktlinjerna (Fakta 2).

• *Tidpunkter för provtagning* rekommenderas vara individualiserade och relaterade till patienten (symtomdebut, om den kan fastställas) i stället för till en kliniks fasta provtagningsrutiner. De tidpunkter som rekommenderas är:

- vid ankomsten till sjukhus,
- efter 6–9 timmar och
- 12–24 timmar efter symtomdebut, åtminstone om de första två proven är negativa och den kliniska misstanken fortfarande är stark.

Denna rekommendation är efterlängtd och medicinskt sett logisk.

• *Höga krav ställs på de laboratoriemetoder som saluförs.* Metoden skall vara dokumenterad i en medicinsk tidskrift med »peer-review«. Detta får anses som en skärpning, liksom kravet att variationskoefficienten (CV-procent) vid den 99:e percentilen ska vara <10 procent. Det sistnämnda kravet utgör en tuff utmaning för tillverkarna. En likaledes tuff utmaning, men då för användarna (kliniskt kemiska laboratorier och kliniker), är att varje sjukhus eller laboratorium skall

II Fakta 2

Förslag till reviderad definition av diagnoskoder i Riks-HIA

Akut hjärtinfarkt (I21.0–I21.9) föreligger om något av nedanstående kriterier uppfylls:

1. Minst två värden av troponin I eller T över beslutsgränsen för infarkt (se nedan), alternativt, vid avsaknad av troponinbestämning, typisk stegring och fall av CK-MB med minst två värden över beslutsgränsen (se nedan), tillsammans med minst ett av följande:
 - typiska symtom (se nedan);
 - utveckling av patologisk Q-våg i minst två avledningar; duration >0,03 sekunder, djup >0,1 mV (1 mm);
 - EKG-förändringar tydande på ischemi (patologisk ST-höjning eller ST-sänkning i minst två avledningar).
2. Typiska symtom och ST-höjning samt avsaknad av möjligheter till fortsatt diagnostik.
3. Myokardnekros eller koronartrombos vid obduktion med en ålder motsvarande symtom.

Beslutsgränser för troponin I, troponin T och CK-MB

(beslutsgränserna bör fastställas i samarbete med sjukhusets kliniskt kemiska avdelning och, om möjligt, baseras på lokalt fastställda data med aktuella metoder, annars på data publicerade i vetenskapliga tidskrifter):

- Den 99:e percentilen hos friska kontroller under förutsättning att den aktuella metoden har en tillräckligt hög mätnoggrannhet (CV<10 procent) vid denna nivå;
- Om inte använd metod uppfyller detta krav väljs den nivå där metoden har en CV-procent på 10 som beslutsgräns.

Typiska symtom:

- bröstsmärta av ischemisk karaktär med duration mer än 15 minuter;
- lungödem utan förklaring i form av signifikant vitium.

Reinfarkt I22.0–I22.9

(ny infarkt inom fyra veckor från första insjuknandet) definieras på samma sätt som akut hjärtinfarkt ovan. Vid tidig reinfarkt med förhöjd markörnivå redan vid återinsjuknandet krävs ny stegring och högsta värde >50 procent över utgångsnivån för diagnos. Provtagning med en markör med kort tidsfönster (CK-MB) underlättar diagnostiken vid misstanke om reinfarkt under de första två veckorna.

Bertil Lindahl, Ulf Näslund: förslag till reviderad definition, mars 2002.

kontrollera metoden med en egen referenspopulation. Detta krav torde endast ett fåtal svenska laboratorier och sjukhus i Sverige kunna tillgodose idag.

- *Begreppet »minimal myocardial damage« rensas ut.* MMD har utgjort en gråzon som måhända haft enbart pedagogisk betydelse. Det har dock skapat osäkerhet; terapeutiskt har det saknat betydelse.
- *ST-förändring skall bedömas vid J-punkten.* Vad gäller EKG rekommenderas att för detektion av myokardischemi skall eventuell ST-förändring bedömas vid den s k J-punkten,

dvs övergångspunkten mellan QRS-komplexet och ST-sträckan. Detta har inte preciserats tidigare, utan har gjorts godtyckligt eller omedvetet. Vanligen har bedömningen utgått från ST-sträckan någonstans mellan 20 och 80 ms efter J-punkten, närmare J-punkten vid hög hjärtfrekvens. Det vetenskapliga underlaget för dessa bedömningar är förvånande svagt, men vi kan förvänta oss bättre studier. Vid högersidigt skänkelblock anges att Q-vågor kan analyseras; indirekt sägs att detsamma gäller ST-sträckan. Allmänt är man frapperande ödmjuk inför den 100 år gamla och ofta avgörande metoden EKG och dess betydelse för diagnosen hjärtinfarkt. Man efterfrågar mer forskning för etablerande av QRS-kriterier vid hjärtinfarkt!

- *Kranskärlsintervention* med eller utan uppenbar komplikation räcker (om man läser enbart sammanfattningen av de nya riktlinjerna) som enda tilläggs-kriterium till markörstegring för diagnosen hjärtinfarkt. Går man emellertid djupare in i texten uppstår osäkerhet. Vid perkutana koronara interventioner (PCI) finner man troponinfrisättning i närmare en tredjedel av fallen, vilket således skulle innebära bidiagnosen hjärtinfarkt lika ofta för vårdtillfällen med PCI. Emellertid är den prognostiska betydelsen av en liten troponinstegring vid PCI inte klarlagd (studier pågår), varför revision eller komplettering av riktlinjerna kan bli nödvändig. Osäkerheten är än större när det gäller hur troponinstegring efter hjärtkirurgi skall hanteras.

Konsekvenser i praktiken

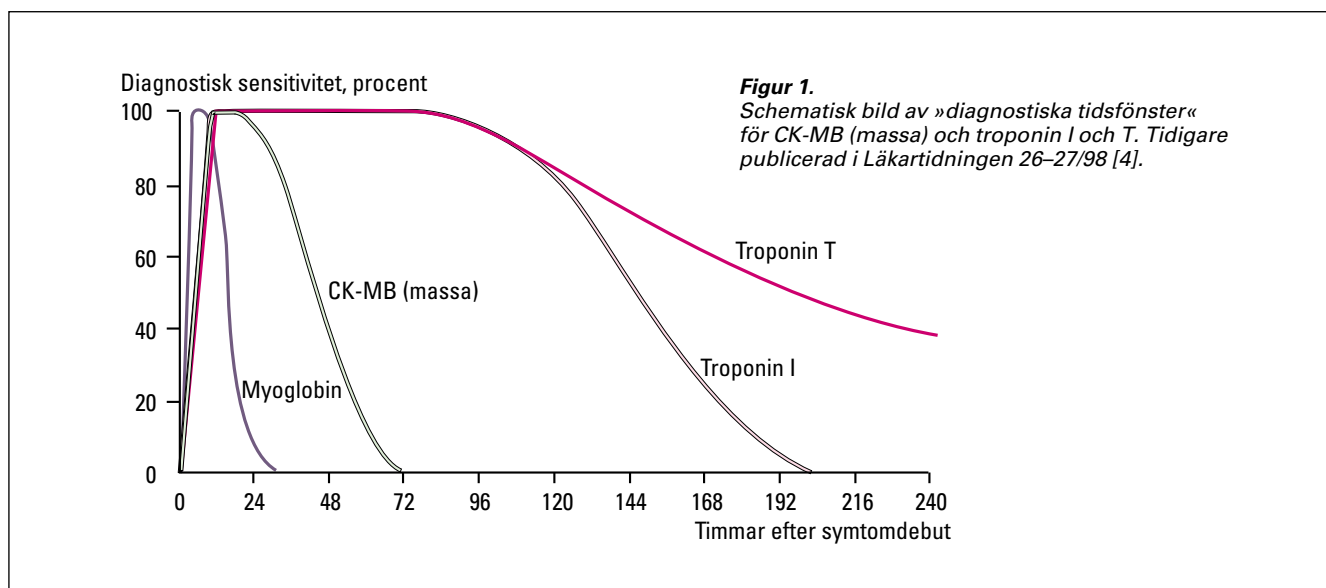
- *Bättre diagnostik.* Troponinernas sensitivitet och negativa prediktiva värde ligger mycket högt (>95 procent vid 12–24 timmar). Troponinerna är nästan helt myokardspecifika; sålunda stör inte längre skelettmuskelskada diagnostiken (Fakta 4).

- *Fallgropar.* De falskt positiva och falskt negativa resultat man undantagsvis får utgörs ofta av prov som innehåller heterofila antikroppar (finns hos upp till 30–40 procent av vuxna). Dagens metoder kan vanligen hantera detta, men i omkring 1 procent av proven kan resultaten påverkas [13–15]. Det finns även metoder som kan störas av att provet ej koagulerat fullständigt [16]. Med de första troponinmetoderna var njurinsufficiens ett betydande problem, som dock reducerats betydligt i den senaste generationen av metoder. Stegring och fall av troponin ger misstanke om myokardskada; persisterande förhöjning är inte diagnostiskt. Till ca 99 procent kan man dock utgå ifrån att en troponinstegring tyder på myokardskada. Det säger emellertid ingenting om etiologin.

Troponinstegring betyder inte automatiskt hjärtinfarkt. Om tecken på ischemi föreligger blir beteckningen hjärtinfarkt. Myokardskador kan förekomma även vid myokardit, trauma, lungemboli med höger kammarpåverkan, takykardi med svår hemodynamisk påverkan, septisk chock och toxinskada eller efter inverkan av vissa cytostatika (t ex adriamycin och 5-fluorouracil), efter elkonvertering eller radiofrekvensablation av hjärtarytmi [9].

- *»Minimala« stegringar kräver varsamhet och ansvar* vid diagnossättning och information till patienten. Orden bör vägas på guldväg. Vilken betoning av fynd och diagnos skall man göra i relation till framtidsutsikterna för patienten? Vad mår patienten bäst av? I den här situationen måste klinikern ha inlevelseförmåga, kunskap och fingertoppskänsla för att kunna hjälpa patienten så mycket som möjligt på både kort och lång sikt.

- *Fler hjärtinfarkter kommer att kunna diagnostiseras* med troponiner som standard och genom justerade beslutsgränser



[17-19]. Med bestämning av troponin I eller T kan vi diagnostisera små hjärtinfarkter, som tidigare inte kunde ses med vare sig total-CK eller katalytiskt CKB/CK-MB. Den verkliga betydelsen kan vi inte säkert bedöma ännu, men det finns studier som anger att 20–120 procent (sic!) fler hjärtinfarkter blir diagnostiserade i en population av sjukhusvårdade patienter med misstänkt hjärtinfarkt utan ST-höjning i EKG [17-19]. Detta blir givetvis en utmaning för den epidemiologiska forskningen.

- *Troponinerna har större prognosvärde än CK-MB (massa)* och indikerar nyttan av antitrombotisk behandling och tidig invasiv strategi vid instabil kranskärlssjukdom [20-22]. Det har visat sig att »minimala« myokardskador, dvs blygsamma troponinstegringar, hos patienter med instabil kranskärlssjukdom har prognostisk betydelse för kardiell död och hjärtinfarkt. Det är också patienterna med förhöjda troponinnivåer som har störst nytta av tidig koronarangiografi och, i lämpliga fall, kranskärlsintervention med PCI eller kranskärlskirurgi i nära anslutning till angiografen [21, 22]. Antalet dödsfall och hjärtinfarkter minskar, liksom förekomsten av invalidiserande angina. Antalet återinläggningar minskar också och livskvaliteten ökar i jämförelse med ett mer konservativt förhållningssätt (»vänta och se, kanske arbets-EKG...«).

- *Ökade kostnader.* De nya metoderna, baserade på immunologisk teknik, kostar mer. En dyrare diagnostik måste självklart vara medicinskt försvarbar; den skall leda till säkrare diagnostik, högre patientsäkerhet eller bättre behandling. Är detta satt i tvivel skall den dyrare diagnostiken försvaras av kostnadseffektivitet totalt sett, dvs att man kan spara på annan diagnostik, att vårdtiderna blir kortare eller att antalet akuta inläggningar på sjukhus minskar. Därför måste införandet av de nya metoderna rimligen åtföljas av att gamla metoder och onödiga prov rensas ut. Troponin I eller T skall inte komplettera, de skall vara standardmetod. CK-MB (massa) kan, enligt de nya riktlinjerna, reduceras till ett komplement vid misstanke om reinfarkt under vårdtiden.

Troponinernas höga sensitivitet och specificitet gör att man även kan minska antalet prov och provtagningstillfällen. Med tanke på den höga diagnostiska precisionen är det inte motiverat att i rutindiagnostik ta fler prov efter det att diagnosen etablerats.

Lämpligheten av att med täta prov försöka detektera tidig och snabb stegring av myokardskademarkörer som tecken på

reperfusion kan betvivlas. För det ändamålet lämpar sig kontinuerlig ischemiövervakning med 12-avlednings-EKG eller vektorkardiografi on-line bättre. Möjligen kan upprepade prov med korta intervall vara av värde vid särskilda bröstsmärteenheter i anslutning till stora akutmottagningar. I den typen av organisation, som ännu inte slagit igenom i Sverige, kan myoglobin trots lägre specificitet möjligen rekommenderas som markör på grund av att den i en del fall kan detektera myokardskada något tidigare i förloppet än CK-MB (massa) eller troponiner.

Bedömning av en hjärtinfarkts storlek med hjälp av att med flera prov söka ett maximalt värde är ett grovt och osäkert förfarande, speciellt när »wash out« av markören sker under reperfunderande behandling med trombolytiskt läkemedel eller primär PCI. För att bedöma infarktstorlek fordras i stället mycket täta prov och mätning av »area under curve«, en kostsam och arbetskrävande procedur. I rutinvården av hjärtinfarkt är i stället utveckling och utbredning av Q-vågor i EKG och ekokardiografi kostnadseffektiva undersökningar. Med en enkel analys av väggrörlighet och pumpfunktion fås information av prognostiskt och terapeutiskt värde.

- *Bättre kvalitet på både analys och tolkning* kan förväntas genom de höga krav som ställs på tillverkare och laboratorier. Inget laboratorium kan dock slå sig till ro med kvaliteten i sina analyser. Ingen kliniker får blint lita på analysresultat. Kollegerna på avdelningar och mottagningar skall ifrågasätta analysresultat, begära omkörningar eller ta nya prov när man finner oväntade analysresultat med bristande överensstämmelse med den kliniska bilden eller med EKG. Då uppstår den fruktbara dialog mellan laboratoriemedicinen och de patientnära disciplinerna som ger en ständigt pågående metodkontroll och utveckling av laboratediagnostiken.

- *Tillförlitligare registerdata?* Kvaliteten i våra register och vår vårdstatistik kan aldrig bli bättre än kvaliteten hos de enskilda data som registreras primärt – »skräp in, skräp ut«. En mer precis diagnostik med hjälp av bl a troponiner, tillsammans med de nya riktlinjerna avseende tolkning och metodkvalitet, bör kunna leda till både att den mängd skräp som går in i registren reduceras och att gåtfulla variationer mellan sjukhus och regioner minimeras. Ansvarsfullt hanterat bör också mindre skräp gå ut för offentlig presentation.

- *God epidemiologisk forskning* betjänas bäst av god diagnostik och tillförlitliga register, vilket motverkar några av de

II Fakta 3

Det viktigaste nya...

Myokardskademarkörer väger tyngre.

Troponiner:

- Hög sensitivitet och specificitet.
- Städa ut andra markörer.

Definierade beslutsgränser

(99:e percentilen av referenspopulationen).

Definierade provtagningstillfällen

(vid ankomst, efter 6–9 eventuellt också 12–24 timmar).

Metodkrav:

- Publicerade i vetenskapliga tidskrifter med »peer review«.
- Cv <10 procent vid 99:e percentilen.
- Egen referenspopulation.

Grå zoner tas bort, MMD-begreppet utmönstras.

ST-förändring i EKG skall bedömas i J-punkten.

II Fakta 4

Vad skall de nya riktlinjerna leda till?

Högre kvalitet i metoder och bättre diagnostik. Fler hjärtinfarkter kan diagnostiseras.

Ansvar och varsamhet från läkarens sida när patienten informeras om små troponinintegreringar.

Större kostnader (om man inte utför färre provtagningar och utmönstrar gamla metoder).

II Fakta 5

Kvarvarande problem och möjligheter

De nya riktlinjerna täcker inte alla kliniska situationer.

Fattiga länder har inte råd med tekniken.

Önskvärt att inom ett sjukhus definiera beslutsgränser utifrån en egen normalpopulation.

Det stora laboratoriets service kan ersättas av »point of care«-metoder på akutmottagning och HIA.

Hur hantera procedurrelaterad myokardskada/troponinintegrering vid PCI och CABG?

svårigheter förknippade med förändrad diagnostik som konfronterar epidemiologerna när de longitudinellt skall beskriva sjukligheten. De nya riktlinjerna föreslår att man har några centra som isolat där prov sparas, för att sedan kunna analyseras med gamla metoder, t ex total-CK. En standardisering av metoderna ger också möjligheter att översätta mellan olika metoder. Denna standardisering får anses ha uppnåtts när det gäller CK-MB (massa); den är på väg för troponin I [12].

• *Genotyp och fenotyp.* De omvälvande förändringarna i medicinen idag handlar mycket om genetik. Genotypen beskrivs in i minsta detalj och baspar. Om vi skall kunna utnyttja land-

vinningarna inom genetik och molekylärbiologi måste även »fenotypen hjärtinfarkt« beskrivas stringent. Skall vi förstå komplexa samspel mellan genetik och miljö måste vi definiera sjukdomen så bra som möjligt.

Kvarstående problem och möjligheter

De nya riktlinjerna betonar den biokemiska diagnostiken, men de förmår inte täcka alla kliniska situationer (Fakta 5). Detta har framkallat kritik, bl a i Lancet [23]. Något ligger det i kritiken, och de nya riktlinjerna kan behöva kompletteras och preciseras t ex vad gäller EKG-kriterier. Det är dock en smula utopiskt att riktlinjer skall kunna täcka alla möjliga kliniska situationer och patienter. Sunt förnuft får träda in emellanåt. De nya riktlinjerna är en modernisering och en anpassning efter verkligheten. Efter många års landhöjning måste kartan ritas om.

Vidare är de nya riktlinjerna inte användbara med mer än att ekonomiska förutsättningar finns för att använda de nya markörerna. Länder när och fjärran som måste avstå får även i fortsättningen förlita sig på de riktlinjer som är applicerbara där.

De nya riktlinjerna anbefaller att varje laboratorium skall basera sina beslutsgränser och sin metodkontroll på en egen normalpopulation. Det är ett krav som nästan inget sjukhus klarar idag. En idé vörd att diskutera vore en regional eller allsvensk allsidigt sammansatt frisk referenspopulation och blodbank med minst 600 individer och en bred åldersblandning. Detta skulle kunna bidra till kvalitetssäkringen inte bara av myokardskademarkörerna utan också av andra analyser på många laboratorier i landet. En fråga för Svensk förening för klinisk kemi och EQUALIS?

Valet av analysmetod bestäms i hög grad av vilket analysinstrument ett sjukhus redan har satsat på. Kostsamma investeringar i dessa analysmaskiner med stor kapacitet görs med planerade avskrivningar under fem till tio år. Problemet kan förväntas bli mindre när de kommersiellt tillgängliga metoderna i högre grad uppfyller de nya kvalitetskraven och när standardiseringen av troponin I-metoderna har fullföljts.

Ett alternativ till analyser vid de stora laboratorierna är att använda s k »point of care«-metoder, små patientnära instrument på akutmottagningen eller hjärtintensivvårdsavdelningen. Dessa instrument analyserar helblod och ger ett svar redan inom 20 minuter. Flera studier visar att de kan hålla jämförbar kvalitet med storlaboratorierna [2, 24]. Det finns dock nackdelar även med »point of care«-tekniken. Ytterligare ett arbetsmoment, inklusive utbildning, införs för vårdpersonalen (även om detta liknar bedside-analys av B-glukos och artärblodgas). Nuvarande instrument har även för en HIA-avdelning eller en akutmottagning liten kapacitet. Ett annat problem är att få analysresultaten automatiskt dokumenterade i sjukhusens journal- och informationssystem. »Point of care«-tekniken är också dyrare. Emellertid är fördelarna i form av mindre spring med prov och snabbt tillgängliga analysresultat så stora att tekniken redan har vunnit insteg på många sjukhus. Det finns rekommendationer om att bedside-analyser bör användas om analysresultat från centrallaboratoriet regelmässigt dröjer mer än 60 minuter [7].

Problemen kvarstår vad gäller plötslig död visavi hjärtinfarkt och plötslig hjärtdöd. Idag blir bestämning av dödsorsaken sannolikhetsbedömning, eftersom obduktion med mikroskopisk undersökning ofta inte kan detektera kardiell dödsorsak när döden inträffat inom 12–18 timmar efter insjuknandet. Forskning inom detta område efterlyses.

Ett svårlöst problem från vetenskaplig synpunkt är hur stegring av myokardskademarkörer i anslutning till PCI och kranskärlskirurgi skall tolkas. Procedurrelaterad myokardskada? Skall särskilda beslutsgränser för hjärtinfarkt användas? I så fall vilka gränser? Här finns behov av noggranna stu-

dier av vad dessa markörutsläpp beror på och vilken prognostisk betydelse detta kan ha. Tidigare studier indikerade att stegring av CK-MB (massa) efter PCI har betydelse för långtidsöverlevnad [25]. Nyligen publicerade studier med troponiner bekräftade inte någon betydelse långsiktigt; däremot gav troponinförhöjning efter PCI ökad risk för allvarlig komplikation inklusive död under sjukhustiden [26].

För närvarande föreligger det stora variationer mellan centra för toraxkirurgi och PCI när det gäller diagnostik av misstänkt myokardskada. Tills vidare vore det angeläget att uppnå enighet mellan intervenerande centra i Sverige – varför inte i Skandinavien? – om principer för diagnossättning vid procedurrelaterad markörstegring. Svenska kardiologföreningen är den naturliga instansen att tillsammans med Svensk thoraxkirurgisk förening och expertis från klinisk kemi ta tag i den frågan. Dags för nya diagnoskoder i ICD-10?

Slutord

Liksom alla riktlinjer kommer även dessa att behöva revideras och kompletteras när vi får mer kunskap och när nya metoder introduceras. Det finns dock inget skäl att vänta med att börja tillämpa de nya riktlinjerna. Om de utnyttjas rätt kan de bidra till bättre analysmetoder, större enighet och mer stringent diagnostik. Nu har standard och krav satts. Risken borde vara mindre för en upprepning av gångna års problem och förvirring.

De nya myokardskademarkörerna och de nya riktlinjerna för diagnostik av hjärtinfarkt från ESC/ACC tillsammans med arbetet kring Riks-HIA ger goda förutsättningar för en bättre vård av patienter med kranskärlssjukdom.

*

Dr Göran Brattsand och överläkare Kurt Karlsson, kliniskt kemiska laboratoriet, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå, har faktagranskat innehållet avseende laboratoriemetoder.

Referenser

- Agert G, Nilsson G. Vad är en hjärtinfarkt? Teknisk diagnostik varierar mellan sjukhus. Enhetlighet krävs för kvalitetsjämförelser. *Läkartidningen* 1995;92:381-5.
- Sylvén C. Fler hjärtinfarktpatienter kan räddas till livet. Snabbtesten måste ut även i öppenvården. *Läkartidningen* 1998;95:476-7.
- Jernberg T, Lindahl B, Wallentin L. Enhetlig diagnostik av hjärtinfarkt. Snabb utveckling på svenska sjukhus. *Läkartidningen* 1998;95:515-20.
- Lindahl B, Gerhardt W. Biokemiska markörer kan ge tidig diagnostik av myokardskada. *Läkartidningen* 1998;95:3034-8.
- Korttidsdödlighet bland hjärtinfarktpatienter vid svenska akutsjukhus 1992-1994. Stockholm: Socialstyrelsen; 1996.
- Taube A. Missbruk av registerdata 1. Osäkra data om infarkt. Resultaten övertolkade. *Läkartidningen* 1996;93:4620-2.
- Wu AHB, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry standards of laboratory practice: recommendations for use of cardiac markers in coronary artery disease. *Clin Chem* 1999;45:1104-21.
- The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13 och *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
- Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Näslund U, Apple FS, Galvani M, et al. It's time for a change to a troponin standard [editorial]. *Circulation* 2000;102:1216-20.
- Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Report. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation* 1979;59:607-9.
- Christenson RH, Duh SH, Apple FS, Bodor GS, Bunk DM, Dalluge J, et al. Standardization of cardiac troponin I assays: round robin of ten candidate reference materials. *Clin Chem* 2001;47:431-7.

- Fitzmaurice TF, Brown C, Rifai N, Wu AHB, Yeo KTJ. False increase of cardiac troponin I with heterophilic antibodies. *Clin Chem* 1998;44:2212-4.
- Roberts WL, Calcote CB, De BK, Holmstrom V, Narlock C, Apple FS. Prevention of analytical false-positive increases of cardiac troponin I on the Stratus II Analyzer. *Clin Chem* 1997;43:860-1.
- Graven T, Kruger Ö, Brönstad G. Epidemiological consequences of introducing new biochemical markers for detection of acute myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J* 2001;35:233-7.
- Kontos M, Fritz ML, Anderson FP, Ornato JP, Tatum JL, Jesse RL. Where do you draw the line? Implications of the new troponin standard on the prevalence of myocardial infarction [abstract]. *Circulation* 2001;104 (Suppl II):3346.
- Lindahl B, Venge P, Wallentin L, for the Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (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.
- Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al, for the TACTICS-TIMI 18 Investigators. Ability of minor elevation of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. Results from a randomized trial. *JAMA* 2001;286:2405-12.
- Richards AM, Lainchbury JG, Nicholls MG. Unsatisfactory redefinition of myocardial infarction [letter]. *Lancet* 2001;357:1635-6.
- Muller-Bardorff M, Sylvén C, Rasmanis G, Jorgensen B, Collinson PO, Waldenhofer U, et al. Evaluation of a point-of-care system for quantitative determination of troponin T and myoglobin. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:567-74.
- Fuchs S, Kornowski R, Mehran R, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, et al. Prognostic value of cardiac troponin-I levels following catheter-based coronary interventions. *Am J Cardiol* 2000;85:1077-82.

I Läkartidningens elektroniska arkiv

<http://lartarkiv.lakartidningen.se>

är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

Biochemical markers facilitate the diagnosis of coronary artery disease
International guidelines recommend troponin I or T

Ulf Näslund

Läkartidningen 2002;99:2834-9

The American College of Cardiology and the European Society of Cardiology have recently published new guidelines on the diagnosis of acute myocardial infarction. These guidelines emphasize the importance of biochemical markers for diagnosis, and define standards for the quality of laboratory methods and decision limits. Each laboratory method in clinical routine use should be described in a peer-reviewed medical publication, the coefficient of variation should be <10% in a normal reference population, and the decision level for myocardial injury should be set at the 99th percentile. Blood sampling should be individualized with regard to the onset of symptoms. Analysis of a troponin should be the standard method. If these guidelines become generally accepted the diagnostic accuracy of the methods will be improved and important prognostic information will be gained.

Correspondence: Ulf Näslund, Heart Centre, Universitetssjukhuset, SE-901 85 Umeå. (ulf.naslund@vll.se)