

Hjärtinfarktdiagnos på ny bas

Troponin skall ha avgörande roll, enligt internationella rekommendationer



GÖRAN NILSSON, professor, Centrum för klinisk forskning, Central-lasarettet, Västerås
goran.nilsson@ltv.se

European Society of Cardiology och American College of Cardiology rekommenderade år 2000 gemensamt en ny definition av akut hjärtinfarkt [1, 2]. Ordet infarkt kommer från latinet och betyder tilltäppning. Akut hjärtinfarkt betecknar akut tilltäppning av ett kranskärl med åtföljande vävnadsundergång av den ischemiska hjärtmuskeln. Ruptur i en aterosklerotisk hård med sekundär trombos är den vanligaste orsaken.

För diagnosen hjärtinfarkt krävs enligt rekommendationerna dels symtomatologi (vanligen bröstsmärta) förenlig med hjärtinfarkt, dels stigande och/eller fallande plasmakoncentration av biomarkören troponin. Toppvärdet av troponin skall överstiga värdet för 99:e percentilen av troponin i en referenspopulation.

Enbart den klassiska ST-höjningen på EKG är inte tillräcklig för diagnosen hjärtinfarkt. Abnorma Q-vågor talar för genomgången infarkt. Om de är nytillkomna kan de säkra hjärtinfarktdiagnos i den händelse man misstär att bestämma troponin. Noteras bör att ST-höjningar och Q-vågor på EKG förekommer endast i en minoritet av hjärtinfarkter definierade med de nya troponinkriterierna.

Den professionella och vetenskapliga auktoriteten hos de europeiska och amerikanska kardiologföreningarna ger stor tyngd åt rekommendationerna. Men de nya diagnoskriterierna har sina problem.

Diagnostiken påverkar antal infarkter

Kavsak och medarbetare [3] analyserade nyligen konsekvenserna av den nya definitionen av hjärtinfarkt. Med modern mätutrustning bestämdes koncentrationen troponin i tio år gamla nedfrusna plasmavätskor från patienter med symtom misstänkta för akut hjärtinfarkt. Prevalensen diagnostiserad hjärtinfarkt vid användning av nya respektive äldre [4] kriterier jämfördes hos 258 patienter. De äldre kriterierna grundade sig på biomarkören kreatinkinas.

De nya kriterierna innebar att prevalensen hjärtinfarkter ökade från 19,4 procent till 35,7 procent (84 procent relativ ökning). Ökningen av prevalensen hjärtinfarkt bland patienter med infarktmiss-tänkta symtom orsakad av de nya rekommendationerna varierar i andra undersökningar mellan 22 och 100 procent [5]. Den ökning av hjärtinfarktincidensen som tillskrivs nya diagnoskriterier är 8 procent, enligt Socialstyrelsens hjärtinfarktstatistik [6]. Siffrorna tyder på att

den nya hjärtinfarktdefinitionen inte fått fullt genomslag i Sverige.

Vad är troponin?

Troponin är ett proteinkomplex som reglerar kontraktiliteten i hjärtats myofibriller. Komplexet består av tre distinkta polypeptidkomponenter: troponin C, troponin T och troponin I.

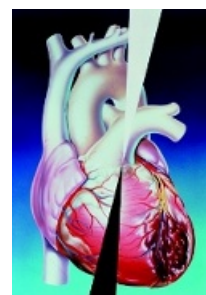
Från hjärtmuskeln härlett troponin I och troponin T, »cardiac« troponin (cTnI och cTnT), skiljer sig från motsvarande former i skelettmuskulaturen och kan bestämmas med specifika antikroppar utan korsreaktion med troponin från skelettmuskel.

Mest använt i hjärtdiagnostiken är cTnI, som vid hjärtinfarkt stiger till abnorma nivåer i plasma 4–8 timmar efter symptomdebut med toppnivå efter 12–16 timmar. Koncentrationsstegring kvarstår 5–9 dagar efter insjuknande i en ordinär infarkt. Vid stora infarkter kan sistnämnda tidsrymd vara betydligt längre och vid små infarkter kortare.

Hjärtinfarkt – en klinisk diagnos

Troponinets centrala plats i diagnostiken av akut hjärtinfarkt är väl motiverad. Lättskött sängnära analysutrustning på akutmottagningar och hjärtintensivavdelningar bidrar till detta. Enbart troponinstegring räcker inte för diagnosen hjärtinfarkt. Klinisk bild med rimlig symtomatologi och/eller EKG-förändringar måste också finnas.

Lätta stegringar vid myokardpåverkan av andra orsaker än koronariskemi förekommer vid t ex myokardit, hjärttrauma och ökad tryckbelastning av hjärtmuskeln vid bl a lungemboli [7]. Nedsatt njurfunktion kan ge lätta stegringar av troponin. Hos svårt sjuka patienter hit-



Hjärtinfarkt är en grannliga diagnos – en enhetlig definition baserad på nya internationella rekommendationer behövs.

Foto: John Bavosi/
Science Photo Library

tar man ibland inte någon rimlig förklaring till en lätt troponinstegring. Svårtolkade situationer blir vanligare ju lägre diagnostiskt gränsvärde som väljs.

Självklart har troponin inget diagnostiskt värde hos de fåtaliga patienter som efter en akut tilltäppning av kranskäret avlider innan myokardnekros med åtföljande troponinstegring hunnit utveckla sig. EKG (ST-höjningar) och/eller obduktion blir då diagnostiskt avgörande.

Vid infarktmissstänkta symtom har det inte påvisats någon nivå av säkerställd troponinstegring som inte innebär försämrad prognos [8, 9]. Denna viktiga iakttagelse innebär inte självklart att det föreligger en hjärtinfarkt vid mycket små stegringar av koncentrationen troponin. Det kan ju tänkas att ischemiska hjärtmuskelceller läcker troponin utan irreversibel nekros.

Diagnostisk troponinnivå

Troponin I-metoderna är inte standardiserade, dvs olika metoder kan ange olika troponinnivå för samma myokard-

SAMMANFATTAT

Plasmakoncentration av troponin har genom internationella rekommendationer fått en avgörande roll i diagnostiken av akut hjärtinfarkt.

Det diagnostiska gränsvärdet för troponin avgör i flertalet fall om diagnosen vid akuta anginösa symtom blir instabil angina pectoris eller akut hjärtinfarkt.

Val av gränsvärde har stora patientpsykologiska, organisatoriska och försäkringsmässiga konsekvenser. Gränssättningen påverkar registrerad dödlighet i hjärtinfarkt och möjligheten att utnyttja denna för kvalitetsbedömning. Definitionen av hjärtinfarkt i Sverige bör bli mer enhetlig.

skada. Aktuella rekommendationer [1, 2] anger den diagnostiska nivån som 99:e percentilen av troponinnivån i en referenspopulation, och de fordrar dessutom att varje laboratorium skall bestämma sitt eget referensvärde från en referenspopulation.

Av uppenbara praktiska skäl sker det sistnämnda nog sällan eller aldrig. I stället används gränsvärden som tagits fram av producenten av aktuell apparatur med hjälp av plasmapooler från inte närmare karakteriserade förmodat friska personer, i praktiken rimligen blodgivare. Det krävs en variationskoefficient på högst 10 procent vid 99:e percentilen av troponin i referenspopulationen [1]. Syftet är att undvika falskt positiva resultat nära gränsvärdet till följd av dålig mätprecision.

Kravet uppfylls ofta inte. En undersökning av samma prov med hjälp av analysutrustning från 13 fabrikanter visade att ingen av metoderna uppfyllde 10-procentskravet för variationskoefficienten [10].

Mättekniska problem

I Sverige används ofta högre gränsvärden än 99:e percentilen. För den i Sverige mycket använda analysutrustningen för troponin I (Stratus CS STAT Fluorometric Analyser [Dade Behring, Deerfield, IL, USA]) anger fabrikanten värdet för 99:e percentilen på blod från friska personer till $\geq 0,07 \mu\text{g/l}$. Många kliniker i Sverige använder $\geq 0,40 \mu\text{g/l}$ som gränsvärde med denna metod och följer alltså inte de internationella rekommendationerna.

En ändring av gränsvärde från $\geq 0,40 \mu\text{g/l}$ till $\geq 0,10 \mu\text{g/l}$ skulle innebära att många patienters diagnos ändrades från instabil angina pectoris till hjärtinfarkt. Eggers och medarbetare [11] fann, vid undersökning av patienter med symtom misstänkta för hjärtinfarkt vid tre svenska akutmottagningar, att prevalensen hjärtinfarkter ökar från 24 procent till 33 procent (38 procents relativ ökning) om troponin I-gränsen (Stratus CS-metoden) för hjärtinfarkt ändras från $\geq 0,40 \mu\text{g/l}$ till $\geq 0,10 \mu\text{g/l}$.

Eftersom 99:e percentilen i referenspopulationen ligger vid $0,07 \mu\text{g/l}$ är en sådan sänkning väl motiverad med tanke på de internationella rekommendationerna [1]. Vid $0,10 \mu\text{g/l}$ har Stratus CS-metoden en variationskoefficient understigande 10 procent, vilket talar för tillräcklig mätprecision.

Nya diagnoskriterier ger konsekvenser

Kriterierna för diagnos av hjärtinfarkt har praktiska konsekvenser.

Patientpsykologiskt. Patienter med medveten eller omedveten önskan om en sjukroll har fördel av diagnosen. Hjärtinfarkt är en respekterad sjukdom, och misstankar om uppförstorade sjukdomssymtom faller platt till marken. Andra patienter kan tvärtom känna sig stigmatiserade av diagnosen. För dem kan det kännas jobbigt med överdriven hänsyn och »tycka synd om«-inställning från omgivningen. Psykologisk bedömning kan medföra motstånd från läkare att genom sänkning av gränsvärden för troponin stigmatisera patienten. Arbetsgivarens eventuella tvekan om återgång till arbetet kan också ökas om patienten fått diagnosen hjärtinfarkt.

Hjärtinfarkt kallades förr hjärtattack – ett begrepp som gav läkaren marginaler att på ett ibland klokt approximativt sätt diskutera diagnosen med sin patient. Problemen med gränsdragning för diagnosen hjärtinfarkt är som regel lätta att förklara för patienten. Det blir värre när patienten skall berätta om sin sjukdom för en nyfiken krets av anhöriga och bekanta.

Legala konsekvenser. Diagnosen hjärtinfarkt kan ha konsekvenser för sjukskrivning, sjukpensioner, livförsäkringar, körkort m m. En missad hjärtinfarkt bedöms särdeles allvarligt av Hälso- och sjukvårdens ansvarsnämnd.

Rehabilitering. Särskilda rehabiliteringsprogram avsedda för patienter som haft hjärtinfarkt finns på många sjukhus. Dessa kommer att inkludera fler patienter om den diagnostiska gränsen för troponinintegrering sänks.

Kvalitetsbedömning. Ju lägre ribban sätts för infarktdiagnosen, desto fler små hjärtinfarkter inkluderas i diagnosgruppen, och desto lägre blir registrerad dödlighet vid hjärtinfarkt. Denna dödlighet offentliggörs som ett kvalitetsmått på vården. Kraven på kvalitetsredovisning är mycket starka, och jakten på siffror som skulle kunna tänkas mäta kvaliteten är intensiv.

Man tager därvid vad man haver, även om verkligheten bakom siffrorna är svårtolkad och starka skäl talar mot att använda dödlighet som mått på vårdkvalitet. Jämförelser av dödlighet förutsätter enhetlighet i definition av diagnos.

Klinisk forskning. Hjärtinfarkt är ett vanligt kriterium för inklusion i kliniska studier och ett vanligt utfallsmått. Randomiserade jämförelser av olika behandlingar har ökat kunskapen om behandling av hjärtinfarkter enormt. Undersökningarna störs om deltagande centra har olika

gränsvärden för troponin eller om analysmetoderna för denna substans varierar.

Sänk diagnostisk gräns för troponin I

Det finns ingen idealisk diagnostisk gräns för troponinnivån vid hjärtinfarkt. Valet av gräns för med sig många komplicerade tekniska, organisatoriska och psykologiska konsekvenser. Hjärtinfarkt är ett centralt medicinskt begrepp, men också ett begrepp med stor emotionell laddning hos allmänheten och i hela vår kultur.

En nationell likriktning grundad på de internationella rekommendationerna vore av stort värde. En sådan skulle innebära att de många svenska hjärtavdelningar som använder Stratus CS-metoden för troponin I-bestämning sänker den diagnostiska tröskeln för hjärtinfarkt från $\geq 0,40 \mu\text{g/l}$ till $\geq 0,10 \mu\text{g/l}$.

Den registrerade genomsnittliga hjärtinfarkten skulle därmed motsvaras av en mindre utbredd myokardnekros än tidigare. Detta i kombination med de senaste årens dramatiskt utökade behandlingsmöjligheter kan i bästa fall leda till en välgörande avdramatisering av diagnosen akut hjärtinfarkt. Den gemensamma forskningsresurs Sverige har i form av det internationellt uppmärksammade hjärtinfarktregistret Riks-HIA skulle samtidigt öka i värde.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. 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(18):1502-13.
2. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation. 2003;108(20):2543-9.
3. Kavsak PA, MacRae AR, Lustig V, Bhargava R, Vandersluis R, Palomaki GE, et al. The impact of the ESC/ACC redefinition of myocardial infarction and new sensitive troponin assays on the frequency of acute myocardial infarction. Am Heart J. 2006;152(1):118-25.
4. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. J Am Coll Cardiol. 2001;38(4):979-86.
5. Eggers KM, Ellenius J, Dellborg M, Groth T, Oldgren J, Swahn E, et al. Artificial neural network algorithms for early diagnosis of acute myocardial infarction and prediction of infarct size in chest pain patients. Int J Cardiol. 2007;114(3):366-74.