

Angelika Hammerer-Lercher¹

Hochsensitive kardiale Troponine

Trend für Entscheidungskriterien und Ist-Zustand in Europa

Die neuen hochsensitiven kardialen Troponine (hs-cTn) haben zu einer wesentlichen Verbesserung der frühzeitigen Diagnose eines akuten Myokardinfarktes (AMI) beigetragen. Eine Herausforderung stellt jedoch die Optimierung der Frühdiagnose dar und die Berücksichtigung von Alters-, Geschlechts- und ethnischen Unterschieden.

Aufgrund ihrer Kardiospezifität und höheren Sensitivität zu anderen Biomarkern sind die cTn in der universellen Myokardinfarkt-Definition fest verankert [1]. Kürzlich publizierte Empfehlungen für die Anwendung von cTn in der kardiologischen Notfallversorgung [2] und die klinische Interpretation von cTn-Erhöhungen [3] erleichtern die tägliche Praxis. Mit der Einführung von hs-cTn-Tests wurde die analytische Sensitivität teilweise massiv gesteigert, so dass mittlerweile auch kleine Myokardnekrosen erfasst werden können. Die Kehrseite dieser gewonnenen Sensitivität ist, dass nun auch bei anderen Erkrankungen als bei akutem Koronarsyndrom (AKS)

der Test bei diesem Wert keinen höheren Variationskoeffizient (VK) als 10% aufweisen soll. Tests mit einem VK >20% an der 99. Perzentile sind im klinischen Alltag nicht mehr einsetzbar. Übersichten über Testdetails wurden von Jarolim P [5] und auf der IFCC-Homepage [6] zusammengefasst. Mittels hs-cTn-Tests sollten hs-cTn-Werte bei einem signifikanten Prozentsatz Gesunder messbar sein, um die 99. Perzentile akkurat zu berechnen, und die Nachweisgrenze liegt vorzugsweise im einstelligen ng/L-Bereich.

Allerdings sollte die 99. Perzentile auch für ältere Patienten, für Frauen und Männer und die verschiedenen ethnischen Gruppen auf ihre Gültigkeit überprüft werden. Zumindest wurden für ältere Patienten (>65 Jahre) für den hs-cTnT-Test fast 4- bis 7-fach höhere Werte als die 99. Perzentile für die optimale Entscheidungsgrenze (EG) gefunden [7,8]. Bei Frauen wurde ein AMI durch Anwendung einer geschlechtsspezifischen EG fürs hs-cTnI doppelt so häufig gestellt, so dass diese Patientinnen von einer verbesserten, diagnostischen Abklärung und Therapie profitieren würden [9]. Alters- und geschlechtsspezifische EG wurden auch bei einem neuen hs-cTnI (Beckman) festgestellt [10].

Nomenklatur

Um einen Überblick über die verschiedenen sensitiven cTn-Tests zu gewährleisten, wäre eine einheitliche Nomenklatur vorteilhaft. Ein vorgeschlagener Ansatz wählte als Basis den Prozentanteil Gesunder, der messbare Werte über dem Detektionslimit (LOD) aufweist. Zum Beispiel würde ein 30%-Test Werte bei 30% Gesunden ergeben [11]. Jarolim P [5] wählte kürzlich

einen einfachen Ansatz mit den Bezeichnungen gering, mittel, hoch und ultrahoch sensitive Tests (Tabelle 2). Nach diesen Kriterien sind in Europa der Roche-Diagnostics-hs-cTnT (5. Generation) und der Abbott-Diagnostics-hs-cTnI (Architect-)Test tatsächlich hochsensitiv. Drei ultrasensitive Tests (Singulex cTnI, Nanosphere cTnI und Quantex cTnI) sind noch nicht kommerziell erhältlich.

Frühzeitige AMI-Diagnose

Aufgrund der gesteigerten Sensitivität der hs-cTn-Tests wurde in den rezenten ESC-Richtlinien zur Evaluierung von Patienten mit AMI-Verdacht die Zweitbestimmung auf drei Stunden nach Aufnahme herabgesetzt [1,12]. Mitunter ist eine zusätzliche Messung sechs Stunden nach Aufnahme sinnvoll, wenn die Vortestwahrscheinlichkeit für einen AMI hoch ist, aber innerhalb von drei Stunden nach Aufnahme kein hs-cTn-Anstieg vorhanden ist. Die Beurteilung der Kinetik ist neben der Klinik und einem 12-Kanal-EKG zentraler Bestandteil dieser Richtlinie, um einen AMI von anderen Erkrankungen abzugrenzen.

Da mit hs-cTn-Tests nun auch chronische Erhöhungen erfasst werden, gewinnt die genaue Definition von signifikanten Anstiegen/Abfällen immer mehr an Bedeutung [13,14]. Dabei beeinflussen die cTn-Testpräzision und die biologische Variabilität die Berechnung des sog. «reference change»-Wertes (RCV). Die biologischen Variabilitäten der hs-cTn reichen von 3–48% [15,16] und die kurzfristigen RCV von 40–60% [17–19], wobei eine Studie auch einen RCV für hs-cTnT von 85% fand [20]. Ob Prozentwertveränderungen vom Ausgangswert den Abso-

Da mit hs-cTn-Tests nun auch chronische Erhöhungen erfasst werden, gewinnt die genaue Definition von signifikanten Anstiegen/Abfällen immer mehr an Bedeutung.

hs-cTn-Erhöhungen häufig vorliegen können (Tabelle 1). Daher ist die Bewertung des Zeitverlaufs bedeutsam, um eine akute Myokardschädigung mit deutlicher cTn-Dynamik von einer chronischen mit gleichbleibenden cTn-Werten unterscheiden zu können.

Analytische Kriterien der Entscheidungsgrenze

In den Richtlinien von 2007 [4] wurde festgehalten, dass als Entscheidungsgrenze für einen AMI die 99. Perzentile einer Referenzpopulation gilt und

¹ PD Dr. med. Angelika Hammerer-Lercher, Kantonsspital Aarau AG, Institut für Labormedizin, Aarau

lutwertveränderungen überlegen sind, ist noch in Diskussion. So waren in der kardiologischen Notaufnahme innerhalb von zwei Stunden absolute Veränderungen von 7 ng/l beim hs-cTnT und von 20 ng/l beim ms-cTnI (ADVIA Centaur, Siemens) den relativen überlegen [21].

Je kürzer das Zeitfenster der AMI-Diagnose ist, desto besser ist das Outcome, da gute Therapiestrategien vorhanden sind. Protokolle mittels Zwei-Stunden-cTn-Werten zum Ausschluss eines AKS zeigten in Zusammenschau mit der Klinik aussichtsreiche Ergebnisse [22–24]. Ein weiterer Algorithmus, der cTn-Werte und Absolutwertdifferenzen zwischen Aufnahme und Zweitmessung nach einer Stunde berücksichtigte, scheint in der kardiologischen Notaufnahme vielversprechend [25,26]. Ob diese Strategie auch in der alltäglichen, klinischen Praxis mit niedrigerer AKS-Prävalenz ebenfalls anwendbar ist, muss noch weiter evaluiert werden. Andere Ansätze bezogen sich auf einen einzigen Aufnahme-hs-cTn-Wert zusammen mit dem nicht herzspezifischen Marker us-Copeptin [27,28], oder die optimal evaluierte Kombination eines Risikoscores mit einem hs-cTn-Test [29].

Eine praktische Entscheidungshilfe für den schnellen Ausschluss eines AKS mittels 3-h-cTn-Wert postulierte einen minimalen Anstieg von 100% für Patienten mit initialen Werten unter der EG, wobei die EG schlussendlich überschritten werden muss. Patienten mit grenzwertigen Erhöhungen zwischen der EG und ≤ 3 -facher EG sollten einen $>50\%$ -Anstieg aufweisen und Patienten mit massiven Erhöhungen des EG (>3 -fach) einen $>20\%$ -Anstieg [13].

Prognose

Die kurz- [30] und langfristige [31] prognostische Aussagekraft bezüglich

Mortalitätsrate bei Patienten mit akuter Dyspnoe konnte durch hs-cTn gegenüber den herkömmlichen cTn-Tests deutlich gesteigert werden [32,33]. Dabei scheint sich der initiale hs-cTn-Wert durchzusetzen. Hs-cTnT war für die kurzfristige Mortalitätsabschätzung dem NT-proBNP überlegen [31]. Bereits geringe Anstiege von hs-cTnI-Werten innerhalb der 99. Perzentile aber diese überschreitend mittels eines us-cTnI-Tests (Singulex) zeigten eine schlechtere Prognose bezüglich kardiovaskulärer Mortalität und AMI [34].

Ist-Zustand in Europa – Ergebnisse der EFLM WG «cardiac markers»

Verschiedene Ansätze zur Verkürzung des diagnostischen Fensters für ein AKS sind in Diskussion und müssen noch genau evaluiert werden, bevor sie evtl. in zukünftige Richtlinien integriert werden können. Dabei gehen wir davon aus, dass die gegenwärtig gültigen Richtlinien in der Praxis voll umgesetzt sind. Wo stehen wir derzeit in Europa? Mit Hilfe von Umfragen erfasste die *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (EFLM) working group «cardiac markers» die Umsetzung der zentralen Richtlinien bezüglich AKS und cTn [35,36]. Bei der letzten Umfrage 2013/14 war cTn mit 98,6% von insgesamt 442 Rückantworten (35 EU-Länder, 50% Universitäts- bzw. Zentrallabors) der bevorzugte AKS-Marker [37,38]. Obwohl AST und LDH keinen Stellenwert mehr haben, wurden sie weiterhin in 1% bzw. 15% angeboten. Ausserdem blieben CK und CKMB die wichtigsten Zusatzmarker (72% der Rückantworten). Die EG wurde zu meist aus den Beipacktexten (ca. 62%) entnommen und wurde recht heterogen interpretiert. Nur etwa die Hälfte verwendete die empfohlene 99. Perzentile. Die absoluten EG variierten mas-

Troponines cardiaques hautement sensibles – état actuel et tendance en matière de critères décisionnels en Europe

Les nouvelles troponines cardiaques hautement sensibles (hs-cTn) ont contribué à une amélioration considérable du diagnostic précoce de l'infarctus myocardique aigu (IMA). L'optimisation du diagnostic précoce ainsi que la prise en compte des différences liées à l'âge, au sexe et à l'origine ethnique du patient représentent cependant un défi.

En raison de leur cardiospécificité et de leur sensibilité plus élevée par rapport aux autres biomarqueurs, les troponines cardiaques sont solidement ancrées dans la définition universelle de l'infarctus myocardique [1]. Des recommandations récemment publiées relatives à l'utilisation des troponines cardiaques dans les soins cardiologiques d'urgence [2] et l'interprétation clinique des élévations de troponine cardiaque [3] facilitent la pratique quotidienne. Grâce à l'introduction de tests hs-cTn, la sensibilité analytique a été en partie massivement accrue, de telle manière qu'il est désormais possible de détecter même les petites nécroses myocardiques. L'aspect négatif de ce gain de sensibilité est que désormais, même pour des maladies autres que le syndrome coronarien aigu (SCA), des élévations de hs-cTn peuvent souvent être présentes (tableau 1). Dès lors, l'évaluation de l'évolution dans le temps est essentielle afin d'être en mesure de faire la différence entre un infarctus myocardique aigu avec dynamique nette de troponine cardiaque et un infarctus myocardique chronique avec valeurs de troponine cardiaque constantes.

siv für hs-cTnT (Roche) zwischen 2 bis 700 ng/l und für hs-cTnI (Abbott) zwischen 25 bis 500 ng/l. Das deckt eine massive Wissenslücke mancher Labors bei der korrekten Anwendung der empfohlenen 99. Perzentile auf, was eine beträchtliche Unterdiagnose des AKS nach sich ziehen wird. Daher sind effektivere Strategien für die Informationsverbreitung der aktuellen Richtlinien dringend notwendig.

Korrespondenz:
Angelika.Hammerer@ksa.ch

Referenzen und Tabellen

Online unter: www.sulm.ch/d/pipette → Aktuelle Ausgabe (Nr. 5-2015).