
Aktuelle Empfehlungen zur Interpretation des hochsensitiven Troponin T für die Diagnose, Therapie und Prognose des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Streckenhebung

Prof. Dr. med. Evangelos Giannitsis und Prof. Dr. med. Hugo A. Katus
Medizinische Klinik III, Universitätsklinik Heidelberg
Mai 2009*

***Correspondence to:**

Prof. Dr. med. Evangelos Giannitsis

Medizinische Klinik III,
Im Neuenheimer Feld 410,
69120 Heidelberg, Germany

Fax: +49-6221-56-5516

Phone: +49-6221-56-38686

Email: evangelos_giannitsis@med.uni-heidelberg.de

Hochsensitives Troponin T und Diagnose des akuten Myokardinfarkts

Nach der neuen Infarktdefinition ESC-ACCF-AHA-WHF Task Force Definition des akuten Myokardinfarkts liegt ein akuter Herzinfarkt vor, wenn kardiales Troponin bei einem Patienten mit Zeichen oder Symptomen einer myokardialen Ischämie im Blut gemessen werden kann (1). Da kardiales Troponin nicht oder nur in sehr geringen Konzentrationen im Blut von gesunden Personen vorkommt, ist eine Blutkonzentration oberhalb der 99. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation pathologisch und zeigt eine Myokardnekrose an. Da frühe Generationen von cTnI und cTnT diese niedrigen Konzentrationen nicht mit genügender Präzision messen konnten, wurde per Konvention diejenige Konzentration als Infarktdiskriminator verwendet, bei der noch mit einer Variabilität von weniger als 10 % gemessen werden konnte (2).

Stimuliert durch die neue ESC/ACC Infarktdefinition aus dem Jahr 2000, wurden die Troponinassays hinsichtlich ihrer Sensitivität und Messpräzision verbessert. Im klinischen Einsatz stehen bereits mehrere ultrasensitive cTnI Assays verschiedener Hersteller zur Verfügung. Die Markteinführung der neuesten Generation des kardialen Troponin T-Test steht unmittelbar bevor (Fa. Roche Diagnostics). Bei dieser neuen Generation gelang es durch Verbesserung des Messsignals und durch Erhöhung des Probenvolumens, die untere Nachweisgrenze um das 4-fache, nämlich von 0,01 µg/L auf 0,003 µg/L zu senken. Gleichzeitig gelang es, die Präzision so zu verbessern, dass an der 99. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation mit einer Impräzision von weniger als 10 % gemessen werden kann. Die 99. Perzentile wurde an mehreren individuellen gesunden Referenzpopulationen und in einer multizentrischen Referenzpopulation ermittelt. Letztere ergab einen Wert von 14 pg/mL, der sehr nahe an den Werten der anderen Referenzstudien lag, die mit 12 bis 13,4 ng/L (0,012-0,013 µg/L) errechnet wurden.

Damit erfüllt der neue kardiale Troponin T Test, der als TnT high sensitive (TnThs) in den Markt eingeführt wird, die Anforderungen der Infarktdefinition hinsichtlich der geforderten Präzision. Die Vorteile des TnThs sind insbesondere durch die höhere Präzision an der 99. Perzentile erklärt.

Für die Interpretation der Troponinwerte ist der klinische Kontext von höchster Bedeutung. Die klinische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms ergibt sich aus unterschiedlichen Indikatoren wie der Art der Symptome, Zahl der Risikofaktoren, Diabetes mellitus, EKG-Veränderungen und natürlich dem Troponin T (3). Jede Form der Herzmuskelschädigung, die mit einem Verlust der Zellmembranintegrität einhergeht, führt zu einer Freisetzung von Troponin. Dies ist für die Herzmuskelentzündung, für die toxische Herzmuskelschädigung und anderen Entitäten gezeigt. Deshalb ist nicht jede Troponinerhöhung einem akuten Myokardinfarkt gleichzusetzen (4). Kriterien für einen akuten Myokardinfarkt beinhalten nach der neuen „Universal Definition of Myocardial Infarction“ (5) der Nachweis von cTn oberhalb der 99. Perzentile mit einem Anstieg und erneuten Abfall der Konzentration und mindestens ein zusätzliches Kriterium:

- Symptome einer Ischämie
- EKG-Veränderungen, die eine neue Ischämie anzeigen (neue ST-Streckensenkungen, oder neu aufgetretener kompletter Linksschenkelblock)
- Entwicklung von pathologischen Q-Zacken im EKG
- Nachweis eines neuen Infarktareals durch neue Bildgebungsverfahren oder eine neu entstandene regionale Wandbewegungsstörung.
- Sollte ein Patient mit Symptomen oder verdächtigen EKG-Veränderungen plötzlich verstorben sein, ohne dass Blutwerte vorliegen oder –bei kurzem Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Aufnahme – die Blutwerte noch normal sind, kann ebenfalls von einem Myokardinfarkt ausgegangen werden.
- Nach perkutaner Koronarintervention und nach aortokoronarer Bypassoperation müssen bestimmte Grenzwerte überschritten werden, damit die Diagnose einer postinterventionellen Infarkts gestellt werden kann.
- Die klinische Symptomatik alleine ist häufig nicht ausreichend, da bis zu 50 % aller Patienten keine typische Angina pectoris aufweist.

Ein akuter Myokardinfarkt führt typischerweise zu einem akuten Anstieg mit anschließendem Abfall der Troponinkonzentration. Dieses Muster eines Anstiegs und/oder Abfalls der Troponinkonzentration kann der retrospektiven Diagnosebestätigung aber auch der frühen Erkennung eines akuten Myokardinfarkts dienen. Bislang wurde bei Fehlen von Daten zur biologischen Variabilität ein Anstieg und oder Abfall um mehr als 20 % als signifikant angesehen, um ein akutes von einem chronischen Ereignis abzugrenzen. Noch unveröffentlichte Daten zeigen, dass eine Verdopplung des initialen Troponinwerts nach bereits 3 Stunden die Diagnose eines akuten Myokardinfarkts voraussagen bzw. ausschließen kann.

Durch die neue Definition des akuten Myokardinfarkts wird bei Verwendung des neuen hochsensitiven Troponin Assays die Prävalenz von akuten Myokardinfarkten, insbesondere von Mikroinfarkten zunehmen.

Fazit:

Durch die verbesserte Präzision des neuen TnThs können die Vorgaben der ESC/ACC Infarktdefinition erfüllt werden. Voraussetzung für die korrekte Interpretation des Troponin-Ergebnisses ist allerdings die Berücksichtigung des klinischen Gesamtbilds. Bei Troponinpositiven Patienten mit Symptomen, bei denen die Diagnose eines akuten Koronarsyndroms weniger wahrscheinlich ist, sollte aktiv nach anderen Ursachen einer Herzmuskelschädigung gesucht werden, um eine optimale Versorgung des Patienten sicherzustellen.

Ein akuter Myokardinfarkt liegt somit ab einer Blutkonzentration von 14 pg/mL vor, sofern ein ischämischer Kontext die Verdachtsdiagnose stützt.

Hochsensitives Troponin T und Prognose

Die prognostische Bedeutung von kardialem Troponin T ist in zahlreichen Studien und mehreren Metaanalysen eindeutig belegt (6). Bei den meisten Studien wurde der höhere ROC-optimierte cutoff von 0,1 µg/L verwendet. Einzelne Studien belegen aber auch den Nutzen einer Diskriminatorkonzentration von 0,03 µg/L zur

Identifizierung eines höheren kurz- und langfristigen kardialen Risikos. Es gibt Hinweise, dass eine Risikoprädiktion bereits durch Konzentrationen oberhalb der unteren Nachweisgrenze möglich ist. Allerdings erfolgten damals die Messungen durch frühere Troponin-T Generationen (2-4. Generation), die keine ausreichende Messpräzision zuließen. Der Vorteil des neuen TnT hs Tests liegt in der verbesserten Präzision an der 99. Perzentile. Hier wäre theoretisch eine Verbesserung der Risikoeinschätzung durch die eindeutige Zuordnung (weniger falsch negative, weniger falsch positive) zu erwarten. Tatsächlich konnte in der TACTICS-TIMI-18 Studie, an einem gut definierten Patientenkollektiv mit gesichertem akuten Koronarsyndrom, gezeigt werden, dass niedrige Konzentrationen von kardialem Troponin I knapp oberhalb der 99. Perzentile (>0.1 ng/mL, CV 20 %) mit einem etwa 3-fach höheren Risiko für nachfolgenden Myokardinfarkt oder Tod assoziiert waren (7). Ähnliche Beobachtungen wurden in der OPUS-TIMI-16 (8) und in der FRISC-II Studie (9) und in einem Register (10) gemacht. Allerdings wurden die Messungen jeweils mit cTnI Assays durchgeführt, die sehr hohe Impräzisionen von mehr als 20 % aufwiesen. Die Einführung eines neuen sensitiven und präzisen Assays bietet daher jetzt die Möglichkeit einer kritischen Überprüfung der Wertigkeit sehr niedriger Diskriminatorkonzentrationen für die Risikostratifizierung des akuten Koronarsyndroms.

Fazit:

Frühere randomisierte Studien legen nahe, dass bereits cTnT Konzentrationen an der unteren Nachweisgrenze eine höhere Ereignisrate für Tod und Myokardinfarkt anzeigen. Früher konnten diese Konzentrationen aber nur mit einer sehr hohen Impräzision (> 20 %) gemessen werden. Der neue TnT hs gestattet jetzt eine präzise Messung an der 99. Perzentile und könnte geeignet sein, das Risiko präzise einzuschätzen. Diese Frage muss aber in klinischen Studien geprüft und der Nutzen bestätigt werden.

Hochsensitives Troponin T und Management des Patienten

Frühere Studien konnten belegen, dass der Nachweis von kardialem Troponin mit einem höheren thrombotischen Risiko für Koronareignisse assoziiert ist. Entsprechend konnte der Vorteil einer Therapie mit niedermolekularem Heparin oder Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitoren nur bei Patienten mit erhöhtem kardialen Troponin gesehen werden (11-13). In den meisten Studien wurde eine cTnT Konzentration von $0,1$ µg/L verwendet. In späteren Studien konnte auch gezeigt werden, dass eine niedrigere cTnT Konzentrationen oberhalb von $0,03$ µg/L geeignet ist, Patienten zu identifizieren, die von einer intensiveren medikamentösen Therapie oder von einem früh-invasivem Vorgehen profitieren (7, 14, 15). Die ISAR-React 2 Studie zeigte entsprechend eine Reduktion kardialer Ereignisse durch eine Behandlung mit Aspirin, 600 mg Clopidogrel und einer Gabe von Abciximab bei Patienten mit einem non-STEMI, der wiederum durch ein cTnT $> 0,03$ µg/L definiert war (15). In der TACTICS-TIMI-18 Studie konnte auch gezeigt werden, dass bereits durch cTnT Konzentrationen knapp oberhalb der 99. Perzentile ($0,01$ µg/L) Patienten identifiziert werden, die von einer frühen Ko-

ronarintervention unter dem Schutz eines Glykoprotein IIb/IIIa Hemmers profitieren. Die Rate an Tod und nachfolgendem Infarkt ließ sich bei Troponin-positiven Patienten auf die Hälfte reduzieren (7). Allerdings erfolgte in der TACTICS-TIMI-18 Studie die Messung des cTnT oder cTnI an der 99. Perzentile mit einer sehr hohen Impräzision (CV ≥ 20 %), so dass von einer größeren Zahl einer fehlerhaften Risikozuordnung ausgegangen werden muss.

Durch den Einsatz neuer, potenter Medikamente zur Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation muss auch mit einer Zunahme des Blutungsrisikos gerechnet werden. Daher ist unklar, ob und ab welcher Konzentration von kardialem Troponin T Patienten von einer frühen invasiven Therapie und einer potenten medikamentösen Begleittherapie profitieren. Daten der ICTUS Studie zeigen dagegen, dass der Nutzen einer frühen Intervention bei Patienten mit einem cTnT $> 0,03$ µg/L nicht eindeutig war, da den Vorteilen der Intervention der Nachteil einer höheren Rate periinterventioneller Infarkte gegenübergestellt werden musste (16). Bei einer Konzentration von TnT_{hs} über 53 pg/mL (entsprechend einer Konzentration $> 0,03$ µg/L gemessen mittels TnT der 4. Generation) wird die Durchführung einer frühen Koronarintervention unterstützt. Bei niedrigeren Konzentrationen zwischen 14 pg/mL und 53 pg/mL (sog. Observationszone) liegt ein akuter Myokardinfarkt oder eine prognostisch ungünstige Herzmuskelschädigung nichtischämischer Genese vor. Der Patient sollte kritisch hinsichtlich seiner Diagnose und seines Risikos evaluiert werden. Da die Empfehlungen der aktuellen Behandlungsleitlinien für Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, einen zeitlichen Spielraum bis zur „frühen Koronarintervention von bis zu 72 Stunden zulassen, sofern ein höheres individuelles Risiko ausgeschlossen wurde, kann in dieser Zeit eine Diagnosesicherung durch weitere bildgebende Diagnostik betrieben und/oder eine spezifische Therapie in Abhängigkeit der gestellten Differentialdiagnose eingeleitet werden (17).

Ob eine Verbesserung des Outcomes durch eine Koronarintervention oder aggressivere Begleittherapie bei Patienten mit Troponinkonzentrationen innerhalb dieser Observationszone gelingt, muss in prospektiven, randomisierten Therapieinterventionsstudien geprüft werden.

Fazit:

Es ist eindeutig belegt, dass höhere cTnT Konzentrationen (zwischen $0,03$ und $0,1$ µg/L gemessen mittels cTnT der 4. Generation) geeignet sind, Patienten zu identifizieren, die von einer Therapie mit niedermolekularem Heparin, einem Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitor oder einer frühen invasiven Strategie profitieren. Der Therapievorteil einer Koronarintervention oder aggressiveren medikamentösen Begleittherapie bei Patienten mit einer Konzentration unterhalb von $0,03$ µg/L durch Verwendung eines hochsensitiven Troponinassays bleibt derzeit unklar. Daher wird die Einführung einer Observationszone bei Werten zwischen 14 und 53 pg/mL (entsprechend $0,03$ µg/L im 4. Generations cTnT Assay) empfohlen. Innerhalb dieses Konzentrationsbereichs sollte eine individualisierte Therapieentscheidung erfolgen.

Referenzen

1. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28: 1598-1660.
2. Apple FS, Wu AH, Jaffe AS. European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: how to use existing assays clinically and for clinical trials. *Am Heart J* 2002; 144: 981–6.
3. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 970-1062.
4. Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation* 2002; 106: 2871-2.
5. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2007; 116: 2634-53.
6. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 478-485.
7. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, et al. Ability of minor elevations 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: 2405-2412.
8. Venge P, Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Wallentin L. Clinical performance of three cardiac troponin assays in patients with unstable coronary artery disease (a FRISC II substudy). *Am J Cardiol* 2002; 89: 1035–41.
9. Morrow DA, Rifai N, Sabatine MS, Ayanian S, Murphy SA, de Lemos JA, et al. Evaluation of the AccuTnI cardiac troponin I assay for risk assessment in acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2003; 49: 1396–8.
10. Kontos MC, Shah R, Fritz LM, Anderson FP, Tatum JL, Ornato JP, et al. Implication of different cardiac troponin I levels for clinical outcomes and prognosis of acute chest pain patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 958–65.
11. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 43–8.
12. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1812-1817.
13. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH, et al. Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin t-positive status the paragon-B troponin T substudy. *Circulation* 2001; 103: 2891-2896.
14. Diderholm E, Andrén B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B, Lindahl B, Venge P, Wallentin L; Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. The prognostic and therapeutic implications of increased troponin T levels and ST depression in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive troponin T electrocardiogram substudy. *Am Heart J*. 2002; 143: 760-7.
15. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schühlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schömig A; Intracoronary Stenting and Antithrombotic: Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*. 2006; 295: 1531-8.
16. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, Michels HR, Sanders GT, Tijssen JG, Verheugt FW; Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) Investigators. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1095-104.
17. James S, Armstrong P, Califf R, Simoons ML, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. Troponin T levels and risk of 30-day outcomes in patients with the acute coronary syndrome: prospective verification in the GUSTO-IV trial. *Am J Med* 2003; 115: 178-184.