

# Troponinnivåer ger nu bättre hjälp vid misstänkt hjärtinfarkt

## LÅGA NIVÅER KAN MED HÖG SÄKERHET UTESLUTA HJÄRTINFARKT – NYA ANALYMETODER ÖKAR DEN MEDICINSKA SÄKERHETEN

**Ola Hammarsten**, professor, överläkare, ansvarig, troponinmottagningen, klinisk kemi och transfusionsmedicin, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg  
 ● ola.hammarsten@clinchem.gu.se

**Christian Bjurman**, med dr, ST-läkare, medicinkliniken, Hallands sjukhus, Varberg

**Martin Holzmann**, docent, överläkare, funktionsområde akut, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge; Karolinska institutet, Stockholm

**Bertil Lindahl**, professor, Uppsala Clinical Research Center; institutet för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet

Vid hjärtinfarkt orsakar ischemi en irreversibel myokardskada som kan detekteras genom mätning av myokardskademarkörer i blodet. Patienter med hjärtinfarkt har hög risk för plötslig död och nya hjärthändelser, varför det är viktigt att identifiera dessa patienter och sätta in behandling för att minska risken på såväl kort som lång sikt.

Patienter som söker vård med symtom som ger misstanke om hjärtinfarkt, främst bröstsmärta, utgör en stor andel av de patienter som söker på våra akutmottagningar [1]. Emellertid är det bara 5-10 procent av dessa patienter som visar sig ha hjärtinfarkt. Majoriteten som söker akut vård med symtom som ger misstanke om hjärtinfarkt har godartade orsaker till sina symtom.

På akutmottagningen är det därför viktigt att inte bara snabbt identifiera patienter med hjärtinfarkt utan också snabbt och säkert utesluta hjärtinfarkt och annan allvarlig sjukdom. Tillkomsten av analyser med förmåga att mäta låga nivåer av myokardskademarkören troponin, s k högkänsliga troponinanalyser, och flera stora välgjorda kliniska studier gör att vi nu säkert kan utesluta hjärtinfarkt på kort tid [2]. Med inspiration från arbetet att ta fram ett nytt vårdprogram för misstänkt hjärtinfarkt på Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg försöker vi i denna artikel summera vad vi vet.

### Stark misstanke om hjärtinfarkt eller påverkad patient

Vid lokaliserade ST-höjningar på EKG, vilket talar för pågående transmural hjärtischemi, ska patienten övervägas för omedelbar koronar intervention såsom PCI (perkutan koronarintervention). Mätning av troponinnivåer har normalt ingen plats i denna situation.

Vid stark klinisk misstanke om hjärtinfarkt, även utan ST-höjningar, bör patienten efter den initiala bedömningen snabbt överföras från akutmottagningen till en hjärtavdelning för övervakning och behandling.

### Klinisk bedömning av misstänkt hjärtinfarkt

Vid bedömning av patienter med misstänkt hjärtinfarkt bör den kliniska bilden värderas noga, eftersom typ och karaktär av symtom och fynd visat sig påverka sannolikheten för att hjärtinfarkt föreligger (Tabell 1) [3, 4]. EKG-fynd och troponinvärden måste alltid tolkas i relation till den kliniska bilden. De få studier som gjorts indikerar dock att enbart klinisk bedömning är ett otillräckligt verktyg för att avgöra om en patient har hjärtinfarkt eller ej, och detta påverkas inte speciellt mycket av bedömarens kliniska erfarenhet [5].

Symtom vid hjärtischemi är individberoende. Det är dock vanligt att upprepade hjärtinfarkter beskrivs på samma sätt av en och samma patient. Trots detta är beskrivningen »känns som min förra hjärtinfarkt« ingen stark prediktor för hjärtinfarkt på akuten [3]. Dessutom har riskfaktorer för hjärtinfarkt, t ex förekomst av hypertoni eller hyperlipidemi, liten påverkan på sannolikheten att en patient med bröstsmärta på akutmottagningen har hjärtinfarkt [6]. Undantaget är rökning [6].

### Kardiellt troponin

Kardiellt troponin (cTn) har för närvarande inget annat användningsområde än vid misstanke om hjärtinfarkt eller annan hjärtmuskelskada. Troponin frisätts omedelbart efter akut hjärtskada [7] men når sitt maxvärde först efter ca 10 timmar [8] på grund av långsam urlakning från skadade hjärtceller. Ischemiförloppet och det lokala flödet genom skadan kan dock vara komplicerat vid en hjärtinfarkt, och troponindynamiken varierar mycket från patient till patient [8], speciellt patienter som genomgår PCI [9].

Det finns två typer av kardiellt troponin som analyseras i klinisk rutin: troponin T (cTnT) och troponin I (cTnI). Vår lokala erfarenhet i Göteborg begränsar sig till Roches cTnT-metod, som beskrivs nedan och i Figur 1. Liknande bedömningshjälp finns för Abbotts högkänsliga cTnI-metod, men kunskapsläget är ännu begränsat eftersom analysen är relativt ny.

### Bedömning av nivåer av kardiellt troponin T (cTnT)

Medicinska analyser kan sällan med användning av en och samma beslutsgräns samtidigt utesluta och

#### HUVUDBUDSKAP

- Misstanke om hjärtinfarkt hos patient på akutmottagning kan i normalfallet avskivas utan behov av ytterligare undersökning om första troponin T-värdet är <5 ng/l och patienten har normalt EKG.
- På så sätt kan ca 30 procent av alla som söker med misstänkt hjärtinfarkt snabbt lämna akuten med hög medicinsk säkerhet.
- Då första troponin T-värdet är >40 ng/l bör patienten i normalfallet utredas inläggande. Dessa patienter är högriskpatienter och utgör endast ca 6 procent av dem som söker med misstänkt hjärtinfarkt på akuten.

**FIGUR 1. Analys av kardiellt troponin T**



► A och B: Andel patienter med hjärtinfarkt givet ålder, kön och första analys av kardiellt troponin T (cTnT) bland 21 503 patienter med bröstsmärta på akutmottagningarna på Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, 2010–2013. C: Dödlighet bland 19 750 patienter med bröstsmärta som inte bedömdes vara akut sjuka eller ha nedsatt njurfunktion på Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm, 2011–2014. Korrigerat för skillnader i ålder, kön, njurfunktion, stroke, hjärtinfarkt, koronarintervention, diabetes och hjärtmedicinering. Patienter med cTnT-värde <5 ng/l används som referens med hazardkvot = 1. D: Median percentil och 5:e cTnT-percentil, första cTnT-analys efter ankomst till akuten bland 1 229 patienter med icke-ST-höjningsinfarkt på Sahlgrenska universitetssjukhuset i relation till rapporterad symtomtid. E: Huvuddiagnos bland 79 152 akutpatienter med sörsorsak bröstsmärta på akutmottagningarna på Sahlgrenska universitetssjukhuset 2012–2015. F: Hjärtinfarktfrekvens uppdelad på ålder och sörsorsak. Samma kohort som i E. Antal besök med bröstsmärta: 28 285; antal besök med dyspné: 13 486.

**TABELL 1. Fynd vid sidan av bröstsmärta som påverkar risk för hjärtinfarkt.**

Fynd	Relativ risk <sup>1</sup> för hjärtinfarkt	Frekvens, procent <sup>2</sup>
Synlig kallsvett	6,4	6
ST-sänkning på EKG	3–4	15
Kräkning	3,1	5
Hypotoni	2,9	3
Smärtan radierar till båda armarna	2,6	7
Smärtan radierar till höger arm	2,3	10
Lungrassel	1,7	8
Smärtduration >1 timme	1,4	59
Smärtan förvärras vid ansträngning	1,4	38
Smärta framför allt höger sida	1,4	16
Rapporterad svettning	1,3	45
Smärtan är inducerad av stress	0,8	25
Smärta i buk/ nedanför mamiller	0,8	34
Huggande smärta	0,7	26
Smärtan förändras av rörelse/ position	0,7	20
Smärtan förvärras av djupandning	0,6	29
Smärtan förvärras av palpation	0,5	19
Smärtduration <2 minuter	0,4	5
Normalt EKG	0,1–0,3	ca 50 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Relativ risk, dvs hur mycket vanligare det är med hjärtinfarkt bland dem som har detta fynd jämfört med dem utan detta fynd.

<sup>2</sup> Andel patienter som sökte med bröstsmärta som även hade dessa fynd. Relativ risk är i samtliga fall signifikanta på nivån nivå 0,05. 95 procentens konfidensintervall finns i originalartiklar [3, 4].

<sup>3</sup> [opubl data].

**»Fördelen med att kunna mäta låga nivåer av cTnT är att låga nivåer med hög säkerhet kan utesluta hjärtinfarkt, framtida hjärthändelser och död ...«**

verifiera sjukdom med hög säkerhet. Man får välja om den medicinska analysen ska vara bra på att utesluta eller verifiera sjukdom. Fördelen med att kunna mäta låga nivåer av cTnT är att låga nivåer med hög säkerhet kan utesluta hjärtinfarkt, framtida hjärthändelser och död [2]. Nackdelen är att man får många falskt positiva resultat där cTnT är förhöjt trots att patienten inte har hjärtinfarkt.

Våra lokala sjukhusdata från Göteborg indikerar dock att en tredjedel av alla patienter med bröstsmärta kan lämna akuten inom 1 timme (Tabell 2) om

man använder cTnT-metodens förmåga att utesluta hjärtinfarkt bland patienter med låg risk. Summaeffekten blir enligt våra studier [10] minskat antal inläggningar och minskade sjukvårdskostnader, utan ökad risk för död och hjärtinfarkt hos dem som kunnat skickas hem.

Internationella riktlinjer anger cTnT-nivåer upp till 14 ng/l som övre normal gräns [11, 12], vilket baseras på den nivå som 99 procent av nivåerna hos helt friska ligger under, den 99:e cTnT-percentilen. För att uppfylla de diagnostiska kriterierna för hjärtinfarkt ska

patienten vid något tillfälle ha cTnT-värde >14 ng/l. Cirka 5 procent av patienter med ett första cTnT-värde <14 ng/l och normalt EKG har hjärtinfarkt [13].

Fyra olika nivåer av cTnT är av intresse (Tabell 2):

- cTnT <5 ng/l. Det är mycket ovanligt att en patient med hjärtinfarkt har cTnT <5 ng/l vid ankomst till akuten (Figur 1 B) [13, 14]. Om patienten dessutom har normalt EKG, som >50 procent av dessa patienter har oavsett ålder, kan hjärtinfarkt uteslutas med hög säkerhet med enbart en cTnT-analys, enligt flera studier och en metaanalys [2, 14, 15]. Det är dock viktigt att påpeka att kortvarig ischemi i hjärtat kan ge sådana symtom som man kan se vid instabil angina utan att orsaka permanent myokardskada och troponinstegring. Vid instabil angina föreligger ökad risk för att utveckla hjärtinfarkt om inte adekvat behandling sätts in. Studierna och vår erfarenhet indikerar dock att också instabil angina är ovanlig bland patienter med cTnT <5 ng/l och normalt EKG. Patienter med typisk klinisk bild för instabil angina bör dock läggas in för utvärdering oavsett troponinnivå.
- cTnT 5–12 ng/l. Flera studier visar att hjärtinfarkt kan uteslutas då patientens cTnT-nivåer ligger mellan 5 och 12 ng/l och om cTnT-nivån förändras med <3 ng/l under 1 timme. Man måste alltså ta minst ett upprepat prov för att kunna utesluta enligt denna algoritm [16, 17].
- cTnT >12–40 ng/l. Om cTnT-nivån är >12–40 ng/l krävs upprepade prov med 3 timmars mellanrum för att utesluta hjärtinfarkt. Existerande rutin att utesluta via stabila cTnT-nivåer under 3 timmar missar ca 2 procent av patienter med hjärtinfarkt [13]. Normalgränser för cTnT-förändring anges i Tabell 3 [16, 18, 19]. Det är ännu oklart om könsspecifika handlingsgränser förbättrar diagnostisk precision [20].
- cTnT >40 ng/l. Bland patienter med bröstsmärta och ett första cTnT-värde >40 ng/l är andelen som har hjärtinfarkt på Sahlgrenska universitetssjukhusets akutmottagning >40 procent (Figur 1A). Stabila cTnT-nivåer kan tyvärr inte helt utesluta akut hjärtinfarkt, eftersom 25 procent av patienter med hjärtinfarkt uppvisar <20 procents cTnT-förändring under 6 timmar efter ankomst till akuten [21]. Detta förklaras sannolikt av att myokardskadan har inträffat så pass lång tid före provtagning att troponinvärdet har passerat sitt maximum och befinner sig på den långsamt sjunkande delen av frisättningskurvan. Vår rekommendation är att patienter med cTnT-värde >40 ng/l i första provet, vilka utgör enbart 6 procent av alla patienter med bröstsmärta, rutinmässigt läggs in för övervakning.

## cTnT-ökning men inte hjärtinfarkt

Då cTnT-värdet är förhöjt ska andra akuta tillstånd som kan ge bröstsmärta och dyspné alltid övervägas (Figur 1E). Om cTnT-värdet är stabilt förhöjt och annan förklaring finns till cTnT-ökningen och risken för hjärtinfarkt anses som liten, bör man fokusera på grundsjukdomen (Tabell 4) [22].

Oavsett orsak är cTnT-ökningar prognostiskt myck-

## FAKTA 1. Orsaker till ökning av kardiellt troponin T

### DYNAMISKA ÖKNINGAR

- Hjärtinfarkt
- Påtaglig takyarytmi
- Sepsis/chock
- Större lungemboli
- Koronar angiografi/perkutan koronarintervention (PCI)
- Aortadissektion
- Svår respiratorisk insufficiens
- Hjärtkontusion
- Myokardit
- Takotsubo/svår stress
- Stroke
- Kraftig ansträngning
- Akut njurfunktionsnedsättning

### STABILA ÖKNINGAR

- Kronisk njursjukdom
- Hjärtsvikt
- Hög ålder
- Vänsterkammarmhypertrofi
- Cytostatika (aktuell/tidigare)
- Sarkoidos

»Oavsett orsak är cTnT-ökningar prognostiskt mycket gynnsamma och bör ses som en varningssignal ...«

TABELL 2. Handläggning på akutmottagning av patienter med misstanke om hjärtinfarkt (cTnT = kardiellt troponin T).

Första cTnT-värdet, ng/l	Undersökning	Förslag på åtgärd	Frekvens <sup>2</sup> , procent
● <5	Normalt EKG, symtom >3 timmar	Hjärtinfarkt kan uteslutas <sup>1</sup>	26 <sup>3</sup>
● 5-12	Nytt cTnT-prov efter 1-3 timmar	cTnT-förändring <3 ng/l, hjärtinfarkt kan uteslutas <sup>1</sup>	16 <sup>3</sup>
● >12-40	Nytt cTnT-prov efter 3 timmar	Bedöma cTnT-förändring (enligt Tabell 3)	22
● >40		Patienten utreds inläggande	6

<sup>1</sup>Instabil angina, dvs ischemi som inte ger hjärtskada, kan förekomma.

<sup>2</sup>Andel av alla som 2012–2015 sökte för bröstsmärta på akutmottagningen vid Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, som passar in i dessa fyra kategorier.

<sup>3</sup>Andel av alla med bröstsmärta med första cTnT-värdet <5ng/l: 37 procent; 5-12 ng/l: 35 procent.

TABELL 3. Normal förändring av kardiellt troponin T (cTnT).

Relativ förändring	Ökning, procent	Minskning, procent
● Median, stabil patient <sup>1</sup>	10	10
● 95 procents intervall, stabil patient <sup>1</sup>	60	50 <sup>2</sup>
Absolut förändring, ng/l	Ökning, ng/l	Minskning, ng/l
● Om första cTnT ≤12	3	3
● Om första cTnT >12	5	5

<sup>1</sup>Patienter (n = 866) med stabil hjärtsvikt, normofrekvent förmaksflimmer, stabil angina och icke-kardiell bröstsmärta.

<sup>2</sup>Uppgående friska.

et ogynnsamma och bör ses som en varningssignal (Figur 1C) [opubl data]. Av den anledningen bör patienter med oklar cTnT-ökning följas upp. Exakt hur denna uppföljning ska utformas vet vi inte eftersom patienter med stabil cTnT-ökning är en heterogen, ofta äldre och multisjuk grupp. Dessutom saknas evidensbaserade interventioner som förbättrar prognos bland patienter med cTnT-stegring.

En troponinmottagning dit lokala läkare uppmanas att remittera patienter med oklar cTnT-stegring finns sedan februari 2016 på Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg för att försöka skapa en samlad bild av problemet. Man kan vända sig dit med frågor. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Bertil Lindahl har erhållit konsultarvode från Roche Diagnostics, bioMérieux Clinical Diagnostics, Philips Healthcare och Thermo-Fisher; han har också erhållit forskningsbidrag från bioMérieux Clinical Diagnostics. Martin Holzmann har erhållit konsultarvode från Actelion och Pfizer.

● Medverkande i arbetsgruppen för Sahlgrenska universitetssjukhusets vårdprogram för akut koronart syndrom 2017: Tobias Carlsson, Annica Ravn-Fischer, Mikael Dellborg, Olof Lekholm, Martin Risenfors, Per Gyllén och Pär Paren, samtliga Göteborg.

● För ytterligare information se:  
<https://www.youtube.com/watch?v=B4Dc6Sa8fUE>  
<https://www.youtube.com/watch?v=YIAGsvwraqU>

Citera som: *Läkartidningen. 2017;114:ERAH*

## REFERENSER

- Ravn-Fischer A, Karlsson T, Santos M, et al. Chain of care in chest pain - differences between three hospitals in an urban area. *Int J Cardiol.* 2013;166(2):440-7.
- Mokhtari A, Lindahl B, Smith JG, et al. diagnostic accuracy of high-sensitivity cardiac troponin T at presentation combined with history and ECG for ruling out major adverse cardiac events. *Ann Emerg Med.* 2016;68(6):649-58.e3.
- Body R, Carley S, Wibberley C, et al. The value of symptoms and signs in the emergent diagnosis of acute coronary syndromes. *Resuscitation.* 2010;81(3):281-6.
- Rubini Gimenez M, Reiter M, Twerenbold R, et al. Sex-specific chest pain characteristics in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med.* 2014;174(2):241-9.
- Body R, Cook G, Burrows G, et al. Can emergency physicians »rule in« and »rule out« acute myocardial infarction with clinical judgement? *Emerg Med J.* 2014;31(11):872-6.
- Body R, McDowell G, Carley S, et al. Do risk factors for chronic coronary heart disease help diagnose acute myocardial infarction in the Emergency Department? *Resuscitation.* 2008;79(1):41-5.
- Starnberg K, Jeppsson A, Lindahl B, et al. Revision of the troponin T release mechanism from a damaged human myocardium. *Clin Chem.* 2014;60(8):1098-104.
- Katus HA, Rempis A, Scheffold T, et al. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1991;67(16):1360-7.
- Laugaudin G, Kuster N, Petiton A, et al. Kinetics of high-sensitivity cardiac troponin T and I differ in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary coronary intervention. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016;5(4):354-63.
- Bjurman C, Zywczynik M, Lindahl B, et al. Decreased admissions and hospital costs with a neutral effect on mortality following lowering of the troponin T cutoff point to the 99th percentile. *Cardiol J.* Epub 11 Jul 2017. doi: 10.5603/CJ.a2017.0079.
- Cardinals EP, Mingels AM, Jacobs LH, et al. A comprehensive review of upper reference limits reported for (high-)sensitivity cardiac troponin assays: the challenges that lie ahead. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(5):791-806.
- Kimmai DM, Henry RM, van der Kallen CJ, et al. Direct comparison of clinical decision limits for cardiac troponin T and I. *Heart.* 2016;102(8):610-6.
- Body R, Mueller C, Giannitsis E, et al; TRAPID-AMI Investigators. The use of very low concentrations of high-sensitivity troponin T to rule out acute myocardial infarction using a single blood test. *Acad Emerg Med.* 2016;23(9):1004-13.
- Bandstein N, Ljung R, Johansson M, et al. Undetectable high sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(23):2569-78.
- Zhelev Z, Hyde C, Youngman E, et al. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitivity assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015;350:h15.
- Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med.* 2012;172(16):1211-8.
- Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K, et al. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *CMAJ.* 2015;187(8):E243-52.
- Hammarsten O, Fu ML, Sigurjonsdottir R, et al. Troponin T percentiles from a random population sample, emergency room patients and patients with myocardial infarction. *Clin Chem.* 2012;58(3):628-37.
- Nordenskjöld AM, Ahlström H, Eggers KM, et al. Short- and long-term individual variation in cardiac troponin in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chem.* 2013;59(2):401-9.
- Mueller-Hennessen M, Lindahl B, Giannitsis E, et al; TRAPID-AMI Investigators. Diagnostic and prognostic implications using age- and gender-specific cut-offs for high-sensitivity cardiac troponin T - sub-analysis from the TRAPID-AMI study. *Int J Cardiol.* 2016;209:26-33.
- Bjurman C, Larsson M, Johanson P, et al. Small changes in troponin T levels are common in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and are linked to higher mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(14):1231-8.
- Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(11):623-34.

## SUMMARY

### Assessment of troponin levels on the emergency ward

Patients with myocardial infarction are at a high risk of sudden death and new cardiovascular events. For this reason, it is important to identify these patients and device treatment to reduce the risk. Patients who seek care with symptoms indicative of myocardial infarction, mainly chest pain, constitute a large proportion of patients at our emergency departments. However, only 5-10 % of these patients have myocardial infarction, whereas the majority has benign causes of their symptoms. This means that it is important not only to identify patients with myocardial infarction quickly, but also to rule out myocardial infarction and other serious disease as fast and safely as possible. With the aid of assays capable of measuring low levels of the

cardiac damage biomarker troponin, so-called high-sensitive troponin assays, and several large high-quality clinical studies, myocardial infarction can now be ruled out safely and quickly. If the patient presents with a troponin T level below 5 ng/L and has a normal ECG, myocardial infarction can normally be ruled out without the need for further investigation. In this way, about 30 % of all patients who present with a suspected myocardial infarction can leave the emergency room quickly with a high degree of medical security. On the other hand, when patients present with troponin T levels above 40 ng/L, the patient should normally be admitted to the hospital. These patients are a high-risk group and constitute only 6 % of those who seek medical attention with a suspected myocardial infarction.

