

4. Axt-Adam P, van der Wouden JC, Hoek H, van der Does E. Het effect van nascholing op het aanvragen van laboratoriumdiagnostiek door huisartsen. *Huisarts Wet* 1993; 36: 451-454.
5. Zaat JOM, van Eijk JThM, Bonte HA. Mag het ook een testje minder? de invloed van een beperking van het aanvraagformulier voor laboratoriumonderzoek. *Huisarts Wet* 1991; 34: 72-77.
6. Zaat JOM. De macht der gewoonte; over de huisarts en zijn laboratoriumonderzoek [dissertatie]. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1991.
7. Smithuis LOMJ, van Geldrop WJ, Lucassen PLBJ. Beperking van het laboratoriumonderzoek door een probleemgeoriënteerd aanvraagformulier. *Huisarts Wet* 1994; 37: 464-466.
8. Winkens RAG, Pop P, Grol RPTM, Kester ADM, Knottnerus JA. Effect of feedback on test ordering behaviour of general practitioners. *Brit Med J* 1992; 304: 1093-1096.
9. Dols JLS. Kwaliteit, inzetbaarheid en kosten van laboratoriumonderzoek in de huisartspraktijk [dissertatie]. Lelystad: Meditekst, 1993.
10. Van Boven K, Dijksterhuis P. De schatbare waarde van aanvullend onderzoek in de huisartspraktijk [dissertatie]. Lelystad: Meditekst, 1993.
11. Smithuis LOMJ, Haan GJH, van der Laan LR, Pekelharing JM, Rikken SAJJ, Rutten WPF. Wetenschappelijke verantwoording van het landelijke model van een probleemgeoriënteerd aanvraagformulier voor laboratoriumonderzoek door huisartsen. *Ned T Klin Chemie* 2000; special.

Summary

Predictive values instead of normal ranges: clinical chemists support decision making in primary care. Duijn NP van. Ned Tijdschr Klin Chem 2001; 26: 249-252.

Requests for clinical chemistry (laboratory tests) are intended to exclude or to affirm the presence of disease. Tactical motives to smoothen the negotiations between doctor and patient probably are a third important intention. These three intentions differ in prior probability and the choice of the tests. Even the cut-off points differ. This leads to three different decision strategies, both at requesting, as at interpreting the results. The disadvantage of an excluding strategy (prior 1-5%) is a false-positive result. According to this strategy follow-up by wait and see or by repeated testing is usually more sensible than more extensive testing. A confirmative intention (prior 10-30%) leads to follow-up or even ignoring of negative test results. The tactical intention strategy could lead to ignoring all slightly positive test results by choosing a higher cut-off point. Actually, considering the usual insignificant diagnostic gain when testing for tactical reasons, all test results are clinically insignificant, outliers excluded. Here a very limited set of tests should be chosen.

Conclusion: if the physician chooses a strategy, a limited range of prior probability is chosen. Then a computerized algorithm produces a "Value (posterior probability)" as test result, replacing "Value (normal ranges)". One number less on the lab form.

Key-words: predictive value; diagnostic process; decision making; primary care

Ned Tijdschr Klin Chem 2001; 26: 252-254

Vroegdiagnostiek en behandeling van Acute Coronaire Syndromen

R.J. de WINTER

De behandeling van patiënten met pijn op de borst is gebaseerd op het 12-kanaalselectrocardiogram ter bevestiging van de aan- of afwezigheid van ST-elevatie die duidt op acute transmurale ischemie en die een snelle reperfusiotherapie noodzakelijk maakt. Bij afwezigheid van ST-elevatie is de bevestiging van myocardschade en de meting van biochemische merkstoffen duidend op myocardnecrose een belangrijk onderdeel van de diagnose en van de risicostratificatie. Vroege behandeling heeft primair tot doel om snel en veilig de patiënten met een laag risico op infarct te selecteren met behulp van gevoelige biochemische merkstoffen. De meting van cardiaal troponine T of I kan worden gebruikt voor de risicostratificatie bij instabiele patiënten en mogelijk voor de keuze van de behandelingsstrategie. De combinatie van een CK-MB-massabepaling en troponine wordt aanbevolen.

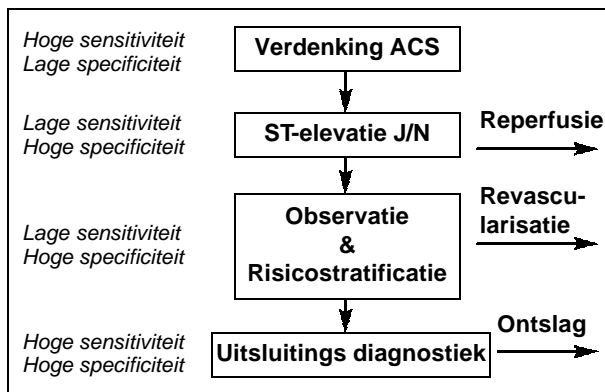
Trefwoorden: diagnose; acute coronaire syndromen; biochemische merkstoffen; myocardinfarct

Voor de diagnostiek van myocardschade is meten in het bloed van biochemische merkstoffen zoals het myoglobine, het CK-MB en/of het cardiale troponine T of I gebruikelijk. De concentraties van deze biochemische merkstoffen vertonen elk een karakteristieke stijging en daling in de tijd na het begin van klachten. Mede hierdoor, en door verschillen in normaalwaarden, hartspecificiteit, gevoeligheid en precisie van de beschikbare bepalingmethoden vertonen deze biochemische merkstoffen verschillende sensitiviteit en specificiteit voor de diagnose myocardinfarct. De "ideale marker", met optimale sensitiviteit en specificiteit in alle klinische situaties waarbij de diagnose myocardschade wordt overwogen, bestaat niet, zoals overigens de "ideale patiënt" ook niet bestaat. Een aantal eenvoudige richtlijnen voor vroegdiagnostiek bij patiënten met pijn op de borst zijn wel geformuleerd.

Patiënten met pijn op de borst, met mogelijk een acuut myocardinfarct of een dreigend myocardinfarct (tegenwoordig samengevat onder de term acute co-

Afdeling Cardiologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentie: Dr. R.J. de Winter, cardioloog, Academisch Medisch Centrum, Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam.



Figuur 1. Schema voor vroegdiagnostiek

ronaire syndromen, ACS), moeten zo snel mogelijk worden verwezen naar een voorziening (eerste hulp of eerste harthulp) voor het maken van een 12-kanaalselectrocardiogram (1, 2). Patiënten met een acuut myocardinfarct lopen het risico op levensbedreigende hartritme stoornissen die eenvoudig te behandelen zijn met elektrische defibrillatie. De belangrijkste vorm van vroegdiagnostiek is het, met behulp van het electrocardiogram, vaststellen van de aanwezigheid van persistente ST-elevatie als uiting van acute transmurale ischemie. Is deze aanwezig, dan bestaat er een indicatie voor het starten van reperfusietherapie in de vorm van trombolysbehandeling of directe percutane coronaire interventie. Hoe eerder de diagnose wordt gesteld en hoe sneller de reperfusie wordt bewerkstelligd, hoe groter het gunstig effect van deze behandeling in termen van mortaliteits- en morbiditeitsreductie (3). Met name in de eerste uren na het begin van klachten is schade als gevolg van tijdsverlies aanzienlijk (4). Bij de verdenking op het bestaan van een acuut coronair syndroom moet de patiënt derhalve onverwijld naar het ziekenhuis worden verwezen.

Het gevolg van laagdrempelig en zo snel mogelijk doorverwijzen is dat slechts een klein deel van patiënten die op een eerste hulp worden gezien met klachten van pijn op de borst ook daadwerkelijk een hartinfarct hebben. In verschillende grote studies ligt dit percentage op ongeveer 8-10% (5, 6). Bij ongeveer eenzelfde percentage patiënten blijkt er sprake van instabiele angina pectoris of een dreigend myocardinfarct (6). Verder is er bij een klein deel van de overige patiënten sprake van een niet-cardiale aandoening waarvoor verdere diagnostiek en behandeling soms noodzakelijk zijn. Hieruit volgt dat bij het overgrote deel van de patiënten die worden gepresenteerd met pijn op de borst de diagnostiek is gericht op het uitsluiten van ziekte.

Vroegdiagnostiek is uitsluitingsdiagnostiek

Indien is vastgesteld met behulp van het electrocardiogram dat er geen aanwijzingen zijn voor acute transmurale ischemie en er derhalve geen indicatie voor reperfusietherapie bestaat, is potentieel tijdsverlies niet meer zo belangrijk. De volgende stap is het vaststellen van de waarschijnlijkheid op het bestaan van significant coronairlijden met behulp van anam-

nese, lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek (2). Leeftijd, geslacht, aard van de klachten, een voorgeschiedenis van coronairlijden, het bestaan van risicofactoren zoals diabetes mellitus, hypertensie, roken of een familie-anamnese van coronairlijden zijn hierbij belangrijke gegevens. Verder kunnen veranderingen op het seriële electrocardiogram zoals ST-segmentdepressie of T-topomkering een aanwijzing zijn voor het bestaan van coronairlijden. Bij patiënten met een lage waarschijnlijkheid op het bestaan van coronairlijden is er sprake van niet geheel typische of atypische klachten van pijn op de borst en een normaal of non-diagnostisch electrocardiogram (1). Deze patiënten worden enige tijd ter observatie gehouden. Daarbij is vaststellen of uitsluiten van aanwezigheid van myocardschade met behulp van biomarkers van groot belang. Aanwezigheid van myocardschade in het kader van de verdenking op acute ischemie heeft diagnostische betekenis: er is sprake van acuut coronair syndroom en de prognostische betekenis hiervan is dat patiënten een verhoogd risico hebben op het ontstaan van cardiale complicaties op de korte termijn (7, 8, 9). De merkstoffen die voor het vaststellen van myocardschade worden geadviseerd zijn het cardiale troponine en CK-MBmassa (1, 10, 11).

Voor het vaststellen van de aanwezigheid van myocardschade voor risicostratificatie van patiënten met een hoge waarschijnlijkheid op significant coronairlijden, met als doel het stellen van een indicatie voor vroeg invasieve behandeling met coronair angiografie en revascularisatie, is een merkstof met hoge specificiteit noodzakelijk. Men wil hier fout-positieve uitslagen voorkomen zodat kostbare en mogelijk risicovolle behandelingen niet onterecht worden gestart.

Voor het vaststellen van de afwezigheid van myocardschade in een populatie met een lage prevalentie van ziekte is een hoge negatief voorspellende waarde van een merkstofftest noodzakelijk. Deze is afhankelijk van een hoge sensitiviteit van de test met daarbij hoge precisie in het lage concentratie gebied rond de grenswaarde voor normaal. Met andere woorden, hoe gevoeliger de test in staat is een geringe verhoging van de merkstof in het bloed te detecteren, des te betrouwbaarder myocardschade is uit te sluiten. Men wil hier fout-negatieve uitslagen voorkomen, zodat patiënten niet onterecht worden gerustgesteld en uit het ziekenhuis worden ontslagen. Daarbij moet rekening worden gehouden met het feit dat patiënten zonder myocardinfarct in de voorgeschiedenis en patiënten met kleinere infarcten zich met een langer tijdsinterval vanaf het begin van de klachten presenteren (12). Patiënten die uit het ziekenhuis worden ontslagen bij afwezigheid van tekenen van myocardschade en een ongecompliceerde observatie periode van 6-12 uur, hebben een zeer laag risico op het ontstaan van latere cardiale gebeurtenissen (5, 6, 13).

Troponine en/of CK-MB

Voor het detecteren van myocardschade en risicostratificatie van patiënten met een acuut coronair syndroom zijn het cardiale troponine T en I zeer geschikt. Verschillende auteurs noemen hiertoe het cardiale troponine als "the preferred marker" (1, 10).

Het CK-MBmassa wordt genoemd als mogelijk goed alternatief. Het bepalen van het CK, LD of ASAT als merkstoffen voor diagnostiek van myocardbeschadiging wordt afgeraden (1). Het is echter de vraag of op dit moment het cardiaal troponine als enige marker voor myocardbeschadiging kan voldoen (11). Voor uitsluitingsdiagnostiek bij patiënten met pijn op de borst is het troponine als enige marker niet in grote klinische studies getest. Wél zijn er inmiddels studies die aantonen dat de combinatie van een cardiaal troponine én een CK-MB voorziet in de hoge sensitiviteit noodzakelijk voor snelle en betrouwbare uitsluitingsdiagnostiek (14-16). De cardioloog kan samen met de klinisch chemicus een lokaal protocol maken voor het bepalen van biochemische merkstoffen bij de verschillende klinische situaties waarbij de diagnose myocardschade wordt overwogen. Hierbij zullen de karakteristieken van de lokaal gebruikte bepalingmethoden mede een rol spelen.

Conclusies

Samenvattend kan worden geconcludeerd dat bij de vroegdiagnostiek van patiënten met pijn op de borst een aantal tests, in serie geschakeld, zorgen voor effectieve en efficiënte triage:

- Verdenking op ACS: verwijzing naar het ziekenhuis (hoge sensitiviteit, lage specificiteit)
- Vaststellen van ST-elevatie op 12-kanaals ECG (lage sensitiviteit, hoge specificiteit)
- Observatie en risico-stratificatie (lage sensitiviteit, hoge specificiteit)
- Uitsluitings diagnostiek en ontslag (hoge sensitiviteit, hoge specificiteit)

Een combinatie van het cardiaal troponine en seriële CK-MBmassabepalingen levert de benodigde sensitiviteit en specificiteit voor de diagnostiek van myocardbeschadiging voor vroege diagnostiek bij patiënten met een acuut coronair syndroom.

Literatuur

1. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, 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) [In Process Citation]. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 970-1062.
2. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1406-1432.
3. Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ, Gore JM, Rogers WJ. Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMII-2). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1240-1245.
4. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771-775.

5. Gibler WB, Runyon JP, Levy RC, Sayre MR, Kacich R, Hattemer CR, et al. A rapid diagnostic and treatment center for patients with chest pain in the emergency department. *Annals Emerg Med* 1995; 25: 1-8.
6. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department [see comments]. *N Engl J Med* 2000; 342: 1163-1170.
7. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-1349.
8. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1333-1341.
9. 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* 1997; 29: 43-48.
10. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes RJ. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999; 45: 1104-1121.
11. De Winter RJ, Sanders GT. Het meten van hart-specifieke troponines voor de diagnose acuut myocardinfarct. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 461-466.
12. De Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT: The value of myoglobin, troponin T and CK-MB mass in ruling-out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation* 1995; 92: 3401-3407.
13. Bholasingh R, De Winter RJ, Fischer JC, Koster RW, Peters RJ, Sanders GT. Safe discharge from the cardiac emergency room with a rapid rule-out myocardial infarction protocol using serial CK-MB(mass). *Heart* 2001; 85: 143-148.
14. Fesmire FM. Delta CK-MB outperforms delta troponin I at 2 hours during the ED rule out of acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 2000; 18: 1-8.
15. Jernberg T, Lindahl B, Wallentin L. The combination of a continuous 12-lead ECG and troponin T. A valuable tool for risk stratification during the first 6 hours in patients with chest pain and a non-diagnostic ECG. *Eur Heart J* 2000; 21: 1464-1472.
16. Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, Garvey JL, Tucker JF, Kaplan AL, et al. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: the chest pain evaluation by creatine kinase-mb, myoglobin, and troponin i (check-mate) study. *Circulation* 2001; 103: 1832-1837.

Summary

Early diagnosis and triage of patients with acute coronary syndromes. De Winter RJ. Ned Tijdschr Klin Chem 2001; 26: 252-254.

The first triage of patients with chest pain is based on the 12-lead electrocardiogram: to establish the presence or absence of ST-elevation signifying acute transmural myocardial ischemia that necessitates rapid reperfusion therapy. In the absence of ST-elevation, the establishment of the presence of myocardial injury and the measurement of biochemical markers of myocardial necrosis is an important part of diagnosis and risk stratification. Early triage aims primarily at rapid and safe discharge of low-risk patients, and for rule-out purposes a sensitive biochemical marker is needed. The measurement of cardiac troponin T or I can be used for risk-stratification in unstable patients and possibly for the choice of treatment strategy. The combination of a CK-MBmass and a cardiac troponin measurement is recommended.

Key-words: Diagnosis, acute coronary syndromes, biomarkers, myocardial infarction