

Update: Europese NSTEMI richtlijn 2015: 0-1 uurs algoritme voor cardiaal troponine

L.J.J. KLINKENBERG, O. BEKERS en S.J.R. MEEX

Wanneer een patiënt zich presenteert op de spoedeisende hulp met acute klachten van pijn op de borst, is het van essentieel belang om snel en accuraat een acuut myocardinfarct (AMI) te diagnosticeren of uit te sluiten. Op het 'European Society for Cardiology' congres in Londen zijn eind augustus 2015 nieuwe Europese richtlijnen gepresenteerd voor de diagnostiek van een non-ST-elevatie-myocardinfarct (NSTEMI), met onder andere een 'rule-in' en 'rule-out' algoritme voor 0-1 uurs cardiaal troponine (cTn) concentraties (1). In dit artikel geven we een kort overzicht van de belangrijkste wijzigingen over de rol van cTn in de diagnostiek van een NSTEMI.

Universele definitie van een acuut myocardinfarct

De diagnose, risico-stratificatie en behandeling van patiënten met een AMI is gebaseerd op de integratie van drie diagnostische tools: de klinische symptomen, het twaalf-afleidingen-elektrocardiogram (ECG) en cTn. Aan de hand van het ECG kunnen patiënten met een AMI ingedeeld worden in 2 groepen:

1. Patiënten met een ST-segment-elevatie-myocardinfarct (STEMI).
2. Patiënten met een AMI zonder persisterende ST-segment elevatie (NSTEMI).

Het ECG kan normaal zijn of afwijkend. ECG veranderingen die waargenomen kunnen worden zijn; tijdelijke ST-segment elevatie, persisterende of tijdelijke ST-segment depressie, T-golf inversie, vlakke T golven of pseudo-normalisatie van de T-golven.

Bij het gebruik van cTn voor de diagnose dient er sprake te zijn van een karakteristieke stijging en/of een daling in seriële cTn concentraties, waarbij ten minste één waarde boven de 99e percentiel van de referentiepopulatie ligt. Daarnaast dient één van de volgende criteria aanwezig te zijn:

1. Symptomen van myocardiale ischemie
2. Nieuwe of verondersteld nieuwe afwijkingen in ST-T segment of linkerbundeltakblok zichtbaar op het ECG
3. Aanwezigheid van pathologische Q-golven op het ECG

4. Bewijs voor verlies van myocardweefsel of detectie van regionale wandbewegingsstoornissen bij beeldvorming
5. Aanwezigheid van een intra coronaire thrombus gedetecteerd via angiografie of tijdens een autopsie.

Er wordt onderscheid gemaakt tussen een type 1 en type 2 AMI. Een type 1 AMI wordt veroorzaakt door de instabiliteit van een coronaire atherosclerotische plaque, resulterend in een thrombus en een vermindering in bloed flow. Bij een type 2 AMI is er een dysbalans tussen zuurstof-aanvoer en -behoefte van het myocardium (2), dat veroorzaakt kan worden door onder andere coronaire spasmen, coronair endotheel dysfunctie, tachyarritmieën, bradyarritmieën, anemie, respiratoire insufficiëntie, hypotensie en ernstige hypertensie. Daarnaast omvat de universele definitie van een AMI ook type 3 (sterfte door een AMI zonder gemeten biomarker concentraties) en type 4 en 5 AMI (gerelateerd aan een percutane coronaire interventie en coronaire arteriële bypassoperatie, respectievelijk).

Een instabiele angina pectoris wordt gedefinieerd als klachten van myocard ischemie in de afwezigheid van necrose bij rust of geringe inspanning. Vergeleken met NSTEMI patiënten, hebben patiënten met een instabiele angina pectoris een lager risico op sterfte en lijken ze minder profijt te hebben van zowel intensieve antistollingstherapie als een snelle invasieve behandeling (2-12).

Hoog-sensitieve cardiaal troponine assays

Door technologische ontwikkelingen kunnen tegenwoordig zeer lage cTn concentraties accuraat gemeten worden. Hierbij zijn sensitieve en hoog-sensitieve (hs-) cTn assays in staat om cTn te meten in respectievelijk 20-50% en 50-90% van een gezonde referentiepopulatie (2, 5, 7, 9, 13-21). De meerderheid van de momenteel in Europa commercieel verkrijgbare point-of-care assays kunnen niet worden beschouwd als een sensitieve of een hs assay (7, 19). Hierdoor weegt het voordeel van de point-of-care assays, namelijk de kortere turn-around tijd, niet op tegen de lagere sensitiviteit, lagere diagnostische prestatie, en lagere negatieve voorspellende waarde.

In aanwezigheid van klinische symptomen van myocardiale ischemie, bevestigt een dynamische verhoging van cTn concentraties boven de afkappe waarde de diagnose (2). Hierbij is het gebruikelijk dat cTn concentraties snel stijgen na het ontstaan van klachten (binnen 1 uur in het geval van hs-cTn

Centraal Diagnostisch Laboratorium, Maastricht
Universitair Medisch Centrum, Maastricht.
Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM)

E-mail: steven.meex@mumc.nl

Tabel 1. Aandoeningen, anders dan een AMI type 1, waarbij de concentratie van hs-cTn verhoogd kan zijn.

Tachyritmieën
Hartfalen
Hypertensieve crisis
Kritieke toestand (e.g. shock / sepsis / verbrandingen)
Myocarditis (inclusief endocarditis en pericarditis)
Tako-Tsubo cardiomyopathie
Structurele cardiale aandoening (e.g. aortastenose)
Aortadissectie
Longembolie, pulmonaire hypertensie
Nierinsufficiëntie en geassocieerde cardiale afwijkingen
Coronaire spasmen
Acuut neurologische aandoening (e.g. beroerte, subarachnoïdale bloeding)
Cardiale contusie of cardiale procedures (coronaire arteriële bypass-operatie [CABG], percutane coronaire interventie [PCI], ablatie, pacing, cardioversie, biopsie van het endomyocard)
Hypo- en hyperthyreoïdie
Infiltratieve aandoeningen (e.g. amyloïdose, hemochromatosis, sarcoïdose, sclerodermie)
Aanwezigheid van cardiotoxische stoffen (e.g. doxorubicine, 5-fluorouracil, herceptine, slangengif)
Extreme duursport
Rhabdomyolyse

Vetgedrukt = meest voorkomende condities

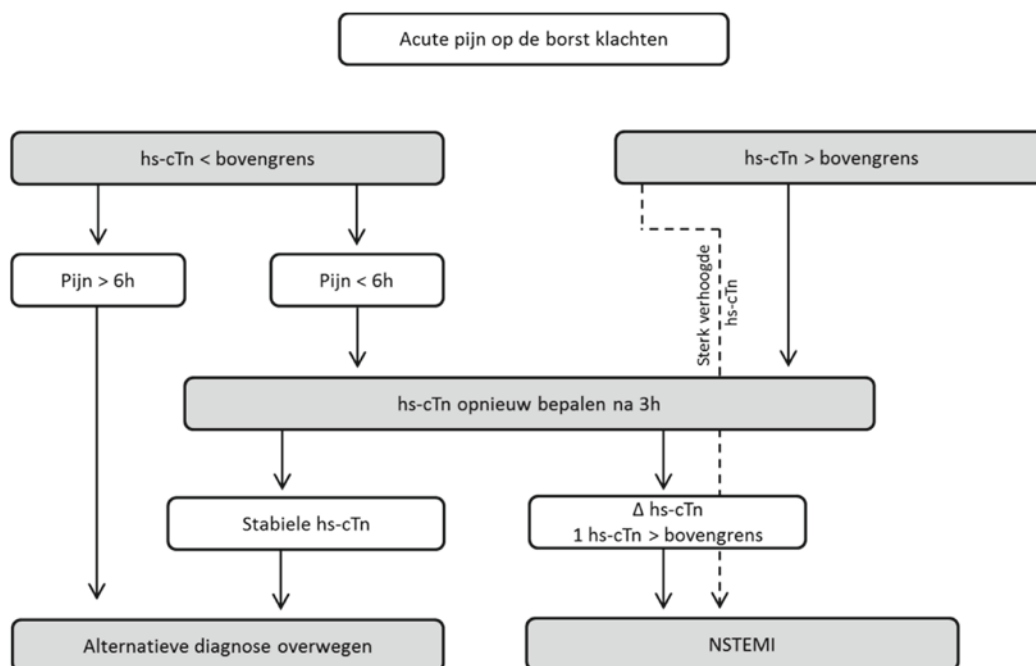
assays) en verhoogd blijven voor een variabele periode (meestal enkele dagen) (2,5). Meerdere grote multicenter studies hebben aangetoond dat sensitieve en hs-cTn assays bijdragen aan een betere diagnostiek van AMI vergeleken met conventionele assays, vooral bij patiënten die snel na het ontstaan van klachten in

het ziekenhuis aanwezig zijn (2, 5, 7, 13-18). Hierdoor wordt de voorkeur gegeven aan hs-cTn assays voor de detectie van myocard schade (2, 5, 7).

Door het gebruik van hs-cTn assays worden er ook verhogingen waargenomen bij patiënten zonder een AMI (tabel 1). Verhogingen in hs-cTn bij patiënten met nierinsufficiëntie zijn klinisch relevant, aangezien ze niet volledig verklaard kunnen worden door de verminderde klaring. Het lijkt namelijk dat in deze gevallen chronische coronaire of hypertensieve hartaandoeningen de belangrijkste bijdrage leveren aan de hs-cTn verhoging (22).

Hs-cTn assays hebben de volgende klinische implicaties:

1. Er zijn verschillen ten opzichte van standaard cTn assays:
 - a. Hs-cTn assays hebben een grotere negatief voorspellende waarde voor AMI
 - b. Door hs-cTn assays treedt er een absolute toename op van 4% en een relatieve toename van 20% in het aantal patiënten gediagnosticeerd met een type 1 AMI, corresponderend in een afname in patiënten gediagnosticeerd met een instabiele angina pectoris
 - c. Door hs-cTn assays worden er twee keer zoveel patiënten gediagnosticeerd met een type 2 AMI.
2. Hs-cTn concentraties dienen geïnterpreteerd te worden als een kwantitatieve maat van cardiomyocyt schade (i.e. hoe hoger de concentratie, hoe groter de waarschijnlijkheid op een AMI).
 - a. Hs-cTn verhogingen tot meer dan 5 maal boven de afkapwaarde hebben een hoge positief voorspellende waarde (>90%) voor een type 1 AMI
 - b. Hs-cTn verhogingen tot 3 maal boven de afkapwaarde hebben een beperkte positief voorspellende waarde (50-60%) en kunnen geassocieerd zijn met een breed spectrum van aandoeningen



Figuur 1. 0-3 uren 'rule-out' algoritme van NSTEMI bij het gebruik van hs-cTn assays.

- c. Het is gebruikelijk om hs-cTn concentraties te detecteren in het bloed van gezonde individuen.
3. Stijgingen en/of dalingen van hs-cTn concentraties differentiëren tussen acute en chronische schade aan cardiomyocyten (hoe groter de verschillen tussen seriële concentraties, hoe groter de waarschijnlijkheid op een AMI).

‘Rule-in’ en ‘Rule-out’ cardiaal troponine algoritmes

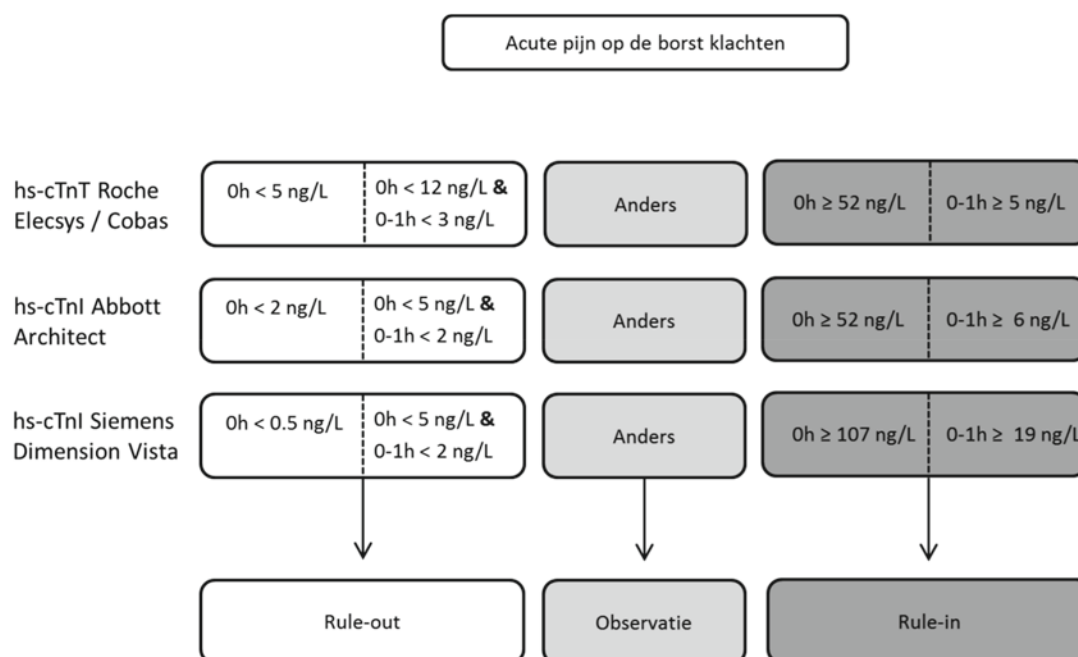
Door de verbeterde sensitiviteit en diagnostische prestatie voor een AMI aan de hand van de hs-cTn concentratie bij binnenkomst op de spoedeisende hulp, kan het tijdsinterval tot de tweede bloedafname verkort worden bij het gebruik van hs-cTn assays. Hierdoor kan een diagnose sneller vastgesteld worden, resulterend in een korter verblijf op de spoedeisende hulp en een afname in gezondheidszorg kosten (2, 5, 7, 9, 13-20). Het wordt aanbevolen om het 0-3 uren algoritme voor hs-cTn te gebruiken (Figuur 1).

Voor sommige assays is bestaat er nu zelfs een 0-1 uur algoritme. Het 0-1 uur ‘rule-in’ en ‘rule-out’ algoritme voor hs-cTn wordt geadviseerd in het geval van hs-cTnT (Roche Diagnostics), hs-cTnI (Abbott Diagnostics of Siemens) (Figuur 2). Hierbij verwijzen 0-1 uur naar de tijd van de eerste bloedafname. Een NSTEMI kan uitgesloten worden als de hs-cTn concentratie op tijdstip 0 uur zeer laag is (lager dan de detectielimiet), of op basis van de een lage hs-cTn concentratie op tijdstip 0 uur gecombineerd met de afwezigheid van een relevante verandering binnen een uur. Patiënten met acute pijn op de borst klachten hebben een grote waarschijnlijkheid op een NSTEMI als de 0 uur concentratie matig verhoogd is of als er een relevante verandering optreedt binnen een uur. De afkapwaarden zijn specifiek voor iedere assay (20, 23-28). Dit algoritme is gebaseerd op twee concepten: 1. hs-cTn is een continue variabele, waarbij de waarschijnlijkheid op een NSTEMI gerelateerd is aan de hoogte van de

concentraties (23). 2. Vroege absolute veranderingen in hs-cTn concentraties kunnen gebruikt worden als surrogaat voor absolute veranderingen binnen 3 of 6 uur en hebben toenemende diagnostische waarde in combinatie met de hs-cTn concentratie bij binnenkomst (23). Ook in patiënten met nierinsufficiëntie is de diagnostische prestatie van hs-cTn nog steeds hoog. Bij patiënten met een verminderde renale klaring worden wel assay-specifieke hogere afkapwaarden geadviseerd (29).

In meerdere grote validatie cohort studies is gebleken dat de negatief voorspellende waarde voor AMI op basis van het ‘rule-out’ algoritme meer dan 98% is (14-18, 20, 23-28). De positief voorspellende waarde voor AMI op basis van het ‘rule-in’ algoritme was 75-80%. De meerderheid van de ‘rule-in’ patiënten zonder de aanwezigheid van een AMI hadden een aandoening waarvoor coronaire angiografie nodig was om de diagnose vast te stellen, zoals Tako-Tsubo cardiomyopathie en myocarditis (14-18, 23, 26-28). Patiënten in de observatie categorie representeren een heterogene groep van aandoeningen waarvoor nader onderzoek nodig is ter verklaring van de verhoogde hs-cTn concentratie, bijvoorbeeld een 3 uur hs-cTn concentratie (23, 26-28). Coronaire angiografie moet overwogen worden voor patiënten met een grote klinische waarschijnlijkheid voor een NSTEMI, terwijl bij patiënten met een lage tot intermediaire waarschijnlijk een CT-angiografie kan worden overwogen. Wanneer alternatieve aandoeningen zoals atriale fibrillatie of hypertensieve crisis bevestigd zijn, is geen nadere diagnostiek op de eerste (hart) hulp vereist.

Bij het gebruik van een algoritme moeten drie belangrijke kanttekeningen gemaakt worden: 1. Algoritmen mogen alleen gebruikt worden in combinatie met alle beschikbare klinische informatie, inclusief een gede-



Figuur 2. 0-1 uren ‘rule-in’ en ‘rule-out’ algoritme voor hs-cTn assays bij patiënten met acute pijn op de borst klachten en verdenking op NSTEMI.

tailleerde beoordeling van klinische symptomen en het ECG. 2. In patiënten die snel na het ontstaan van pijn op de borst klachten (binnen 1 uur) aanwezig zijn in het ziekenhuis, moet er gebruik gemaakt worden van het 0-3 uren algoritme, gezien de tijdafhankelijke stijging van hs-cTn. 3. Late stijgingen in hs-cTn concentraties worden beschreven in 1% van alle patiënten (25, 27). Hierdoor moet men hs-cTn concentraties serieel blijven meten indien de klinische verdenking op een NSTEMI hoog blijft, of wanneer de patiënt opnieuw pijn op de borst klachten ontwikkelt.

Alternatieve biomarkers

Onder de vele biomarkers die geëvalueerd zijn door de diagnose van een NSTEMI, zijn alleen CK-MB en copeptine klinisch relevant (2, 5, 7, 9, 30-36). Ten opzichte van hs-cTn concentraties, vertoont CK-MB een snellere daling. Deze concentraties kunnen van additionele waarde zijn voor de timing van schade aan het myocard en de snelle detectie van een re-infarct (2, 5, 7, 9). Bepaling van copeptine, het C-terminale deel van het vasopressine prohormoon, is een indicatie van het endogene stress niveau in meerdere aandoeningen, waaronder een AMI. In het geval van een AMI treden er nauwelijks veranderingen op de in de concentraties in copeptine, waardoor combinatie met hs-cTn concentraties geen meerwaarde heeft (30-36). Het gebruik van copeptine wordt geadviseerd als gevoelige of hs-cTn assays niet beschikbaar zijn of in het geval van een snelle 'rule-out' van een AMI op basis van een 0 uren bloedmonster. De combinatie van normale hs-cTn concentraties en lage copeptine concentraties (< 10 pmol/l) gemeten in het 0 uren bloedmonster hebben namelijk een hoge negatief voorspellende waarde (30-36).

Referenties

1. Authors/Task Force, Roffi M, Patrono C et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2551-2567.
3. Roe MT, Harrington RA, Prosper DM et al. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integriilin Therapy (PURSUIT) Trial Investigators. *Circulation*. 2000; 102: 1101-1106.
4. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011; 124: 1414-1425.
5. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2252-2257.
6. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation*. 2013; 127: 2452-2457.
7. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J*. 2014; 35: 552-556.
8. Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C et al. Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays. *Am Heart J*. 2013; 165: 371-378 e3.
9. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med*. 2012; 125: 1205-1213 e1.
10. 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.
11. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 1391-1395.
12. Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A et al. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2014; 129: 293-303.
13. Okamoto K, Takano M, Sakai S et al. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004; 109: 465-470.
14. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009; 361: 858-867.
15. Keller T, Zeller T, Peetz D et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009; 361: 868-77.
16. Keller T, Zeller T, Ojeda F et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA*. 2011; 306: 2684-2693.
17. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem*. 2010; 56: 642-650.
18. Haaf P, Drexler B, Reichlin T et al. High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease. *Circulation*. 2012; 126: 31-40.
19. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem*. 2009; 55: 1303-1306.
20. Rubini Gimenez M, Hoeller R, Reichlin T et al. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 3896-3901.
21. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J*. 2011; 32: 404-411.
22. Irfan A, Twerenbold R, Reiter M et al. Determinants of high-sensitivity troponin T among patients with a noncardiac cause of chest pain. *Am J Med*. 2012; 125: 491-498 e1.
23. 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: 1211-1218.
24. Body R, Carley S, McDowell G et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 1332-1339.
25. Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmänn MJ. Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial

- infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2569-2578.
26. Zhelev Z, Hyde C, Youngman E et al. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015; 350: h15.
 27. 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: E243-252.
 28. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Jaeger C et al. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Am J Med*. 2015; 128: 861-870 e4.
 29. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C et al. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation*. 2015; 131: 2041-2050.
 30. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 60-68.
 31. Keller T, Tzikas S, Zeller T et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2096-2106.
 32. Raskovalova T, Twerenbold R, Collinson PO et al. Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014; 3: 18-27.
 33. Lipinski MJ, Escarcega RO, D'Ascenzo F et al. A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2014; 113: 1581-1591.
 34. Mockel M, Searle J, Hamm C et al. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J*. 2015; 36: 369-376.
 35. Maisel A, Mueller C, Neath SX et al. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 150-160.
 36. Balmelli C, Meune C, Twerenbold R et al. Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnostic of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men. *Am Heart J*. 2013; 166: 30-37.