

## Troponin-Test im Alltag

Unterschiede der Gütekriterien in der Diagnose des akuten Myokardinfarkts unter Berücksichtigung klinischer Leitsymptome: eine Querschnittsstudie

### Troponin test in clinical daily practice

Differences in the quality criteria for the diagnosis of acute myocardial Infarction considering clinical leading symptoms: A cross-sectional study



#### Autoren

Mohammad Al Mawed<sup>1</sup>, Harm-Christian Mendrok<sup>1</sup>, Fiete John<sup>1</sup>, Rainer Högel<sup>2</sup>, Ulrich Tebbe<sup>1</sup>



#### Institute

- 1 Klinik für Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin, Klinikum Lippe-Detmold, Detmold, Deutschland
- 2 Klinik für Nephrologie, Klinikum Lippe-Detmold, Detmold, Deutschland

#### Schlüsselwörter

kardiale Troponine, akuter Myokardinfarkt, Myokardverletzung, thorakale Schmerzen, Dyspnoe

#### Key words

cardiac troponins, acute myocardial infarction, myocardial injury, thoracic pain, dyspnea

#### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0988-5332>

Online-Publikation: 27.9.2019

Dtsch Med Wochenschr 2020; 145: e24–e31

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 0012-0472

#### Korrespondenzadresse

Mohammad Al Mawed

Klinik für Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin

Klinikum Lippe-Detmold, Röntgenstraße 18, 32756 Detmold

EMohammad.ALMawed@Klinikum-lippe.de

#### ZUSAMMENFASSUNG

**Einleitung** Die kardialen Troponine sind die bevorzugten kardialen Biomarker in der Diagnostik eines akuten Myokardinfarkts. Sie sind jedoch bei jeglichen Myokardzellschäden, egal welcher Pathophysiologie, nachweisbar. Das Ziel dieser Studie ist, zu beurteilen, wie die Gütekriterien des Troponin-Tests in der Diagnose des akuten Myokardinfarkts im Alltag sind und ob klinische Leitsymptome einen Einfluss darauf haben.

**Methode** Es handelt sich um eine retrospektive Querschnittsstudie, in welche alle Patienten, die sich in der Not-

aufnahme des Klinikums Lippe-Detmold zwischen dem 01.01.2014 und dem 31.05.2014 vorstellten und einen Troponin-Test hatten, eingeschlossen wurden. Die Diagnose akuter Myokardinfarkt bezog sich auf den Myokardinfarkt Typ I und wurde durch den diensthabenden Kardiologen gestellt. Die Patienten wurden in 4 Subgruppen entsprechend der Leitsymptome unterteilt. Die Gütekriterien des Troponin-Tests wurden berechnet.

**Ergebnisse** 1046 Patienten wurden eingeschlossen. Bei 15 % lag ein akuter Myokardinfarkt vor, 97 % von diesen hatten thorakale Schmerzen. Die Sensitivitäten und die negativen prädiktiven Werte lagen über 90 %. Die Spezifitäten lagen zwischen 56 % und 81 %. Die positiven prädiktiven Werte waren bescheiden und am besten bei den thorakalen Schmerzen mit 58 %.

**Schlussfolgerung** Bei allen klinischen Leitsymptomen hatte der Troponin-Test einen guten negativen prädiktiven Wert. Ein akuter Myokardinfarkt konnte somit mit hoher Präzision ausgeschlossen werden. Der positive prädiktive Wert war hingegen niedrig. Lediglich bei dem Leitsymptom Thoraxschmerz konnten akzeptable Werte erreicht werden.

#### ABSTRACT

**Introduction** Cardiac troponins are the preferred cardiac biomarker in the diagnosis of acute myocardial infarction. Because they are detectable by myocardial cell damage, no matter what pathophysiology, the interpretation of a positive test is difficult. The aim of this study is to assess the quality criteria of the troponin test in the diagnosis of acute myocardial infarction in everyday life and whether clinical leading symptoms have an influence on it.

**Methods** This is a retrospective cross-sectional study, in which all patients who presented themselves in the emergency department of the Klinikum Lippe-Detmold between 01.01.2014 and 31.05.2014, and had a Troponin-I test were included. The diagnosis “acute myocardial infarction” referred to myocardial infarction type I and was made by the cardiologist on-duty. The patients were divided into four subgroups according to the leading symptoms. The quality criteria of the Troponin-test were calculated.

**Results** 1046 patients were included. In 15 %, acute myocardial infarction was present, of which 97 % had thoracic pain. The sensitivities and the negative predictive values were over 90 %. The specificities ranged between 56 % and 81 %. The positive predictive values were modest and best in case of thoracic pain 58 %.

**Conclusion** The Troponin test had a good negative predictive value for all clinical symptoms. Thus, an acute myocardial infarction could be excluded with high precision. However, the positive predictive value was low. The only direct symptom that achieved acceptable levels was thoracic pain.

## Einleitung

Der laborchemische Nachweis von kardialen Biomarkern bei Myokardzellschaden wurde zum ersten Mal 1954 veröffentlicht. Er gelang in der ersten internationalen Definition des Myokardinfarkts durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) erst 1979 [1–3, 13]. Ein großer Schritt in der Geschichte der kardialen Biomarker war 1989 die Entwicklung eines sensitiven, zuverlässigen Radioimmun-Assays zur Messung von Troponin T im Serum [4]. Die European Society of Cardiology (ESC) und das American College of Cardiology (ACC) veröffentlichten 2000 ein Konsensdokument zur neuen Definition des Myokardinfarkts. Die kardialen Troponine wurden in diesem Dokument mit der höchsten Sensitivität und Spezifität in die Diagnostik eingeführt [5, 12]. In der zweiten allgemeinen Definition des myokardialen Infarkts von 2007 war der bevorzugte kardiale Biomarker das kardiale Troponin [6]. In der dritten allgemeinen Definition von 2012 sprach man explizit von der Bestimmung der kardialen Troponine [7]. Nach der Einführung des hochsensitiven Troponins 2010 [8] bevorzugte die ESC-Leitlinie bei einem akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebung von 2015 dieses als kardialen Biomarker [9].

Gemäß der vierten allgemeinen Definition liegt ein akuter Myokardinfarkt vor, wenn eine Myokardverletzung mit Hinweisen auf eine myokardiale Ischämie einhergeht. Bei Nachweis von erhöhten kardialen Troponinen ohne Ischämie spricht man von einer Myokardverletzung. Bei akuter Myokardverletzung kann es sogar eine Troponin-Dynamik geben [10] (► **Abb. 1**).

Die neusten Troponin-Tests können geringste Mengen von Troponinen im Serum nachweisen, wodurch die kardialen Troponine häufig bei den nichtischämischen Krankheiten nachgewiesen werden [11].

In dieser Querschnittsstudie war das Ziel zu beurteilen, wie die diagnostische Zuverlässigkeit des Troponin-Tests in der Diagnose des akuten Myokardinfarkts im Alltag ist und ob klinische Leitsymptome einen Einfluss darauf haben. Es sollte auch beurteilt werden, wie häufig ein positiver Troponin-Test tatsächlich auf einen akuten Myokardinfarkt zurückzuführen war und wie häufig ein anderer Grund für den positiven Troponin-Test vorlag.

## Methode

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, monozentrische Querschnittsstudie. Alle eingeschlossenen Patienten stellten sich in der zentralen Notaufnahme des Klinikums Lippe-Detmold zwischen dem 01.01.2014 und dem 31.05.2014 vor. Bis auf einzelne Ausnahmen kamen alle Patienten aus dem Kreis Lippe, einer Region im Nordosten Nordrhein-Westfalens mit etwa 350 000 Einwohnern.

Retrospektiv wurden alle Patienten älter als 18 Jahre konsekutiv eingeschlossen, bei denen Troponin I bestimmt worden war.

Diejenigen, die eine weitere Diagnostik abgelehnt hatten oder gestorben waren, wurden ausgeschlossen.

Ein Antrag mit der Nummer 12/3/15 wurde an die Ethikkommission der Georg-August-Universität Göttingen gestellt. Am 12.10.2016 erteilte die Ethikkommission ihre Zustimmung.

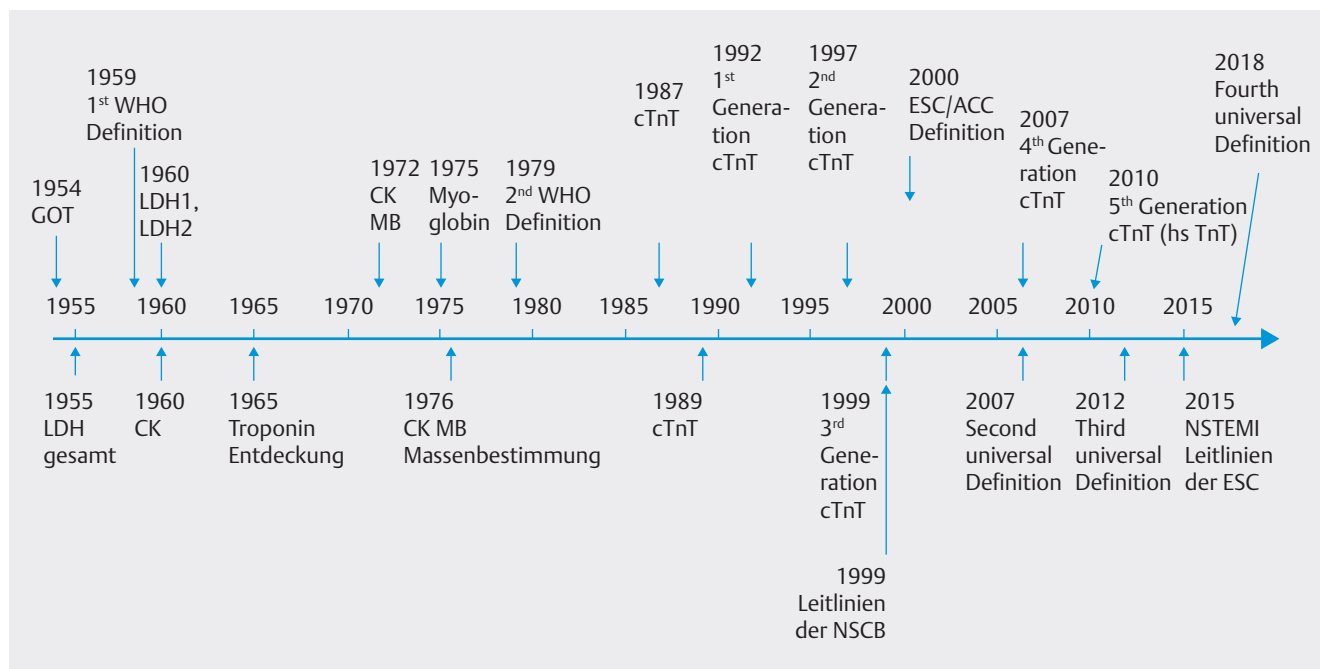
## Durchführung

Bei den rekrutierten Patienten wurden neben Alter und Geschlecht bestimmte Laborwerte erfasst (Kreatin-Kinase, CK; kardiospezifische Kreatin-Kinase, CK-MB; Kreatinin; errechnete glomeruläre Filtrationsrate, eGFR). Diese wurden mit der gleichen Blutentnahme wie das Troponin bestimmt. Im Fall einer Troponin-Kontrolle wurde diese auch miterfasst. Die Bestimmung erfolgte im Zentrallabor des Klinikums. Als Assay wurde der ARCHITECT STAT Troponin-I (Abbott-Diagnostics) verwendet. Der empfohlene Cut-off-Wert liegt bei 0,03 µg/l. Die GFR wurde nach der CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)-Formel errechnet. Der CK-MB-Wert wurde als positiv bewertet, wenn er größer als 24 U/l und höher als 6 % der CK war.

Die Leitsymptome bei der Vorstellung wurden in 4 Gruppen eingeteilt (thorakale Schmerzen, Dyspnoe, Palpitationen und sonstige Beschwerden). Da 8 Patienten sowohl Dyspnoe als auch Palpitationen in gleicher Ausprägung hatten, wurden diesen Patienten 2 Leitsymptome zugeordnet. Die Beobachtung der Teilnehmer erfolgte nur während desselben ambulanten oder stationären Aufenthalts. Von der durchgeführten Diagnostik wurden folgende Untersuchungen erfasst: Linksherzkatheter (LHK), ggf. mit perkutaner Koronarintervention (PCI), Stress-/Kardio-Magnetresonanztomografie (Stress-/Kardio-MRT), Kardio-Computertomografie (Kardio-CT) und Myokardszintigrafie. Die Linksherzkatheteruntersuchung wurde durch Kardiologen durchgeführt, die Kardio-CT und die Stress-/Kardio-MRT wurden im radiologischen Institut des Klinikums Lippe durchgeführt und gemeinsam durch Radiologen und Kardiologen befundet. Letztlich wurde die Hauptdiagnose bei Entlassung erfasst. Bei 2 Diagnosen wurden beide als Hauptdiagnosen eingetragen, z. B. eine akute Herzinsuffizienz bei tachykardem Vorhofflimmern oder bei hypertensiver Entgleisung. Die Diagnose „akuter Myokardinfarkt“ bezog sich auf den Myokardinfarkt Typ I und wurde durch den zuständigen Kardiologen nach den Kriterien der dritten universalen Definition von 2012 erstellt.

Nach Erfassen der Daten und Durchführung der deskriptiven Statistik wurden die Gütekriterien des verwendeten Troponin-Tests im Rahmen dieser Studie berechnet. Die Daten der Patienten mit positivem Troponin-Test wurden mit den Daten der Patienten mit negativem Troponin-Test verglichen.

Das Gesamtkollektiv wurde in 4 Subgruppen entsprechend der Leitsymptome unterteilt. In jeder Subgruppe erfolgte ein Vergleich negativer und positiver Troponin-Tests.



► **Abb. 1** Zeitleistenanzeige der kardialen Biomarker und Definitionen des Myokardinfarkts\*.

\* Eigene Darstellung nach [1–13]. GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; LDH = Laktatdehydrogenase; CK = Kreatin-Kinase; CK-mb = kardio-spezifische Kreatin-Kinase; cTnI = kardiales Troponin I; cTnT = kardiales Troponin T; NACB = National Academy for Clinical Biochemistry; hs TnT = high-sensitivity kardiales Troponin T.

## Statistische Auswertung

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden bei allen metrischen Variablen die Mediane, Maxima und Minima berechnet. Beim Alter wurden zusätzlich die Mittelwerte und Standardabweichungen ermittelt.

Der Vergleich zwischen den metrischen Variablen erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert  $\leq 0,05$  festgesetzt.

Zur Darstellung der nominalen Daten wurden die absoluten Häufigkeiten sowie deren prozentualer Anteil berechnet.

Die Unabhängigkeit der nominalen Daten wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher getestet. Bei kleinen Fallzahlen wurde der exakte Test nach Fisher angewendet.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel 365, MaxStat-Software und im Internet unter <http://www.socscistatistics.com> und unter <https://www2.ccrb.cuhk.edu.hk/web>. Die Speicherung und Darstellung erfolgte mit Microsoft Word 365 und Microsoft Excel 365.

## Ergebnisse

Während des Studienzeitraums wurde das Troponin bei 1110 Patienten bestimmt. 64 Patienten wurden aus den o. g. Gründen ausgeschlossen und 1046 Patienten wurden analysiert.

In der ► **Tab. 1** sind die Ergebnisse des Gesamtkollektivs sowie der Vergleich zwischen den Patienten mit positivem Troponin-Test und denjenigen mit negativem Troponin-Test tabellarisch dargestellt.

Im Gesamtkollektiv war das durchschnittliche Alter  $67 \pm 16$  Jahre. Insgesamt gab es mehr Männer als Frauen. Der Troponin-Median lag im Normbereich. Das Troponin wurde fast bei der Hälfte der

Patienten kontrolliert. Die Kreatinin-, eGFR- und Kreatin-Kinase-Mediane lagen im Normbereich. Hinsichtlich der Diagnostik war bei 1 Drittel des Gesamtkollektivs eine Linksherzkatheteruntersuchung durchgeführt worden.

Die Diagnosen-Gruppe „sonstige Diagnosen“ stellte im Gesamtkollektiv den größten Anteil dar. Von den kardiologischen Diagnosen war die hypertensive Entgleisung am häufigsten, gefolgt vom akuten Myokardinfarkt.

Im Gesamtkollektiv gab es zwischen den Patienten mit positivem (360 Patienten) und denjenigen mit negativem Troponin-Test (686 Patienten) hinsichtlich der Demografie, Laborwerte, Diagnostik, Leitsymptome, Entlassungsdiagnosen, Mortalität und Hospitalisierung statistisch signifikante Unterschiede (► **Tab. 1**). Unter anderem konnte gezeigt werden, dass die Patienten mit positivem Troponin-Test älter waren und eine schlechtere Nierenfunktion hatten. Die Diagnosen „akuter Myokardinfarkt“ und „akute Herzinsuffizienz“ waren bei den Patienten mit positivem Troponin-Test signifikant häufiger, während die Diagnosen „stabile koronare Herzerkrankung“ und „hypertensive Entgleisung“ bei den Patienten mit negativem Troponin-Test signifikant häufiger waren.

15 Patienten mit negativem Troponin-Test hatten einen akuten Myokardinfarkt. Dies waren Patienten, bei denen ein Troponin-Test durchgeführt worden war, bevor Troponin im Blut nachweisbar war, und bei denen auf einen zweiten Troponin-Test verzichtet worden war.

Die Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt hatten, klagten in 97% der Fälle über thorakale Schmerzen, in 2,6% über Dyspnoe und in 0,4% über sonstige Beschwerden.

Aufgrund eines technischen Fehlers fehlten bei 1 Patienten die Laborwerte.

► **Tab. 1** Überblick über die Ergebnisse des Gesamtkollektivs.

	<b>Gesamtkollektiv (n = 1046)</b>	<b>Troponin negativ (n = 686)</b>	<b>Troponin positiv (n = 360)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Epidemiologie</b>				
Alter (Jahre) (median (min-max)) (MW±SD)	71 (18–102) 67 ± 16	67 (18–102) 63 ± 17	75 (20–102) 73 ± 13	<0,001* <sup>1</sup>
Männer (n (%))	596 (57 %)	377 (55 %)	219 (61 %)	0,056* <sup>2</sup>
<b>Laborwerte</b>				
Troponin µg/l (median (min-max))	0,017 (0,010–42,429)	0,010 (0,010–0,029)	0,060 (0,030–42,429)	<0,001* <sup>1</sup>
Troponin kontrolliert (n (%))	502 (48 %)	297 (43 %)	204 (57 %)	<0,001* <sup>2</sup>
Kreatinin mg/dl (median (min-max))	1,000 (0,530–13,260)	0,9 (0,530–6,040)	1,1 (0,590–13,260)	<0,001* <sup>1</sup>
eGFR ml/min (median (min-max))	71 (3,3–140)	79 (8,8–130)	61 (3,3–140)	<0,001* <sup>1</sup>
CK median U/l (median (min-max))	98 (16–26 812)	98 (16–2503)	102 (24–26 812)	0,087* <sup>1</sup>
CK-MB positiv (n (%))	151 (14 %)	69 (10 %)	82 (23 %)	<0,001* <sup>2</sup>
<b>Diagnostik</b>				
Linksherzkatheter (n (%))	289 (27 %)	120 (17 %)	169 (47 %)	<0,001* <sup>2</sup>
▪ PCI (n (%))	115 (40 % v. LHK)	26 (22 % v. LHK)	89 (53 % v. LHK)	<0,001* <sup>2</sup>
▪ zur ACB vorgestellt (n (%))	6 (2 % v. LHK)	0 (0 % v. LHK)	6 (3,6 % v. LHK)	0,002* <sup>3</sup>
LHK abgelehnt (n (%))	23 (2 %)	2 (0,3 %)	21 (6 %)	<0,001* <sup>3</sup>
Kardio-CT, Stress-/Kardio-MRT oder Myokardszintigrafie (n (%))	98 (9 %)	73 (9 %)	25 (7 %)	0,051* <sup>2</sup>
<b>Leitsymptome</b>				
thorakale Schmerzen (n (%))	650 (62 %)	418 (61 %)	232 (64 %)	0,300* <sup>2</sup>
Dyspnoe (n (%))	134 (13 %)	73 (11 %)	61 (17 %)	0,004* <sup>2</sup>
Palpitationen (n (%))	98 (9 %)	77 (11 %)	21 (6 %)	0,004* <sup>2</sup>
sonstige Beschwerden (n (%))	172 (16 %)	123 (18 %)	49 (14 %)	0,070* <sup>2</sup>
<b>Diagnosen</b>				
akuter Myokardinfarkt (n (%))	156 (15 %)	15 (2 %)	141 (39 %)	<0,001* <sup>2</sup>
▪ STEMI (n (%))	32 (21 % v. MI)	8 (53 % v. MI)	24 (17 % v. MI)	<0,001* <sup>2</sup>
stabile koronare Herzerkrankung (n (%))	97 (9 %)	65 (9,5 %)	32 (9 %)	0,002* <sup>2</sup>
akute Herzinsuffizienz (n (%))	71 (7 %)	28 (4 %)	43 (12 %)	<0,001* <sup>2</sup>
Vorhofflimmern/Vorhofflattern (n (%))	105 (10 %)	74 (11 %)	31 (11 %)	0,300* <sup>2</sup>
hypertensive Entgleisung (n (%))	185 (18 %)	144 (21 %)	41 (11 %)	<0,001* <sup>2</sup>
sonstige Diagnosen (n (%))	426 (41 %)	361 (52 %)	65 (18 %)	<0,001* <sup>2</sup>
<b>Mortalität</b> (n (%))	6 (0,6 %)	1 (0,1 %)	5 (1,4 %)	<0,001* <sup>3</sup>
<b>ambulante Behandlung</b> (n (%))	133 (13 %)	114 (17 %)	19 (5 %)	<0,001* <sup>2</sup>
<b>Hospitalisierungsdauer</b> Tage (median (min-max))	7 (1–53)	6 (1–40)	8 (1–53)	<0,001* <sup>3</sup>

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; CK: Kreatin-Kinase; CK-MB = kardiospezifische Kreatin-Kinase; eGFR = errechnete glomeruläre Filtrationsrate; LHK = Linksherzkatheter; ACB-OP = aortokoronare Bypass-Operation; PCI = perkutane koronare Intervention; STEMI = ST-Hebung Myokardinfarkt. Die Mortalität nur während des Aufenthalts.

Statistische Tests:

\*<sup>1</sup> Mann-Whitney-U-Test; \*<sup>2</sup> CHI-Quadrat-Test; \*<sup>3</sup> exakter Test nach Fisher.

## Subgruppenanalyse

Die Diagnosen und ihre Häufungen in den verschiedenen Subgruppen mit dem jeweiligen Signifikanzniveau im Vergleich zwischen positiven und negativen Troponin-Tests sind in ► **Tab. 2** dargestellt.

### Thorakale Schmerzen

Der thorakale Schmerz war das häufigste Leitsymptom in dieser Studie (650 Patienten). Mehr als 1 Drittel der betroffenen Patienten hatten einen positiven Troponin-Test (232 Patienten; 36 %).

Der akute Myokardinfarkt war die häufigste kardiologische Diagnose in dieser Subgruppe (150 Patienten; 23 %). Bei 15 Patienten (10 %) war der Troponin-Test negativ. Somit hatten alle Patienten mit Myokardinfarkt und negativem Troponin-Test thorakale Schmerzen als Leitsymptom. Die meisten Patienten mit negativem Troponin-Test hatten keine kardiologischen Ursachen der thorakalen Schmerzen, wie z. B. muskuloskeletale Beschwerden oder eine Pleuritis.

### Dyspnoe

In dieser Subgruppe (134 Patienten) wurde die Diagnose „akuter Myokardinfarkt“ selten gestellt (4 Patienten; 3 %), obwohl ein großer Anteil einen positiven Troponin-Test hatte (61 Patienten, 46 %). Die „akute Herzinsuffizienz“ war die häufigste Diagnose (60 Patienten; 45 %) und signifikant häufiger bei Patienten mit positivem Troponin-Test (36 Patienten; 59 % der Patienten mit positivem Troponin-Test). Auch hier hatten die Patienten mit positivem Troponin-Test signifikant häufiger kardiologische Entlassungsdiagnosen.

### Palpitationen

Diese war die kleinste Subgruppe (98 Patienten). Die meisten Troponin-Tests waren negativ (77 Patienten; 79 %). Ein akuter Myokardinfarkt trat in dieser Subgruppe nicht auf. Zwischen den positiven und negativen Troponin-Tests ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Diagnosen. Die Diagnose „Vorhofflimmern/-flattern“ wurde am häufigsten gestellt (65 Patienten; 66 %).

### Sonstige Beschwerden

In dieser Subgruppe (172 Patienten) waren die kardiologischen Diagnosen insgesamt selten. Zwischen den Patienten mit positivem und negativem Troponin-Test gab es in Bezug auf die Diagnosen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

## Troponin-Test-Analyse

Die Gütekriterien des Troponin-Tests, sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den Subgruppen, wurde in ► **Tab. 3** erfasst.

Im Gesamtkollektiv zeigten sich eine gute Sensitivität und ein sehr guter negativer prädiktiver Wert. Die Spezifität und die Genauigkeit waren akzeptabel. Der positive prädiktive Wert war jedoch mäßig. Bei den Patienten mit thorakalen Schmerzen waren die Gütekriterien und vor allem der positive prädiktive Wert besser als im Gesamtkollektiv. Hingegen waren die positiven prädiktiven Werte bei den Subgruppen „Dyspnoe“ und „sonstige

Beschwerden“ sehr schlecht. Bei fehlenden akuten Myokardinfarkten in der Subgruppe „Palpitationen“ konnten die Sensitivität und der positive prädiktive Wert nicht berechnet werden.

## Diskussion

Ein akuter Myokardinfarkt wurde bei Patienten mit positivem Troponin-Test in dieser Studie in 61 % der Fälle ausgeschlossen. Ähnliche Studien, die vergleichbare Troponin-Tests verwendeten, schlossen einen akuten Myokardinfarkt bei positivem Troponin-Test in 57–69 % der Fälle aus [14, 15]. Bei 15 Patienten wurde trotz negativem Troponin-Test ein akuter Myokardinfarkt diagnostiziert, bei 8 Patienten davon lag ein ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt vor. Ein positives Troponin war zum Zeitpunkt der Blutentnahme noch nicht nachweisbar. Die übrigen 7 Patienten hatten eine instabile Angina pectoris bei Aufnahme oder waren im beginnenden Schock, sodass eine sofortige Linksherzkatheteruntersuchung ohne Troponin-Kontrolle durchgeführt wurde. Diese Patienten hatten im Rahmen der weiteren Diagnostik (EKG, Bildgebung, Koronarangiografie) Befunde passend zu einem akuten Myokardinfarkt, sodass die Diagnose „akuter Myokardinfarkt“ trotz negativem Troponin gestellt wurde.

Die Patienten mit positivem Troponin-Test ohne akuten Myokardinfarkt hatten in der weiteren Diagnostik keinen Anhalt für eine stattgehabte primäre Myokardischämie. Gleichzeitig lag eine andere Ursache für die Troponin-Erhöhung vor.

Die Patienten mit akutem Myokardinfarkt hatten in unserer Studie zu 97 % thorakale Schmerzen und zu 2,6 % Dyspnoe als Leitsymptome. Die übrigen 0,4 % hatten sonstige Leitsymptome. In der Literatur variiert die Häufigkeit der thorakalen Schmerzen bei akutem Myokardinfarkt zwischen 58 und 95 % [16–18] und bei Dyspnoe zwischen 25 und 58 % [14, 19]. Dyspnoe als einziges Symptom wurde bei 11 % beschrieben [16], Palpitationen bei akutem Myokardinfarkt wurden bei 3–24 % angegeben [14, 19] und als einziges Symptom bei 1,1 % [16]. Der Anteil der Patienten mit Myokardinfarkt und thorakalen Schmerzen (97 %) ist in dieser Studie höher als in vergleichbaren Studien. Dies kann zum Teil daran liegen, dass alle verschiedenen Charakteristika von thorakalen Schmerzen miterfasst wurden und nicht nur die klassischen pektanginösen Beschwerden. Ein Verifikationsbias ist sicherlich nicht auszuschließen.

Bei Patienten mit Dyspnoe als Leitsymptom hatten in unserer Studie nur 4 % einen akuten Myokardinfarkt (5,3 % in der Literatur [20]). Trotzdem hatten 46 % der Patienten einen positiven Troponin-Test. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die häufigsten Ursachen für Dyspnoe (chronische obstruktive Lungenerkrankung, akute Herzinsuffizienz, Pneumonie und Vorhofflimmern/Vorhofflattern [20]) durch eine Myokardverletzung oder eine sekundäre Ischämie bei Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot Troponin ausschütten können [8]. Eine deutliche Erhöhung des Troponins ist sowohl bei akuter als auch bei chronischer Herzinsuffizienz möglich [21]. Das „Journal of the American College of Cardiology“ veröffentlichte 2010 ein Positionspapier zum Thema „Troponin-Erhöhung bei Herzinsuffizienz“. In diesem Papier wurden die Inzidenzen von positiven Troponin-Tests bei akuter und chronischer Herzinsuffizienz aus verschiedenen Studien zusam-

► **Tab. 2** Verteilung der Diagnosen in den Subgruppen.

	thorakale Schmerzen				p-Wert	Dyspnoe			Palpitationen				sonstige Beschwerden			
	gesamt (n = 650)	Troponin negativ (n = 418)	Troponin positiv (n = 232)			gesamt (n = 134)	Troponin negativ (n = 73)	Troponin positiv (n = 61)	p-Wert	gesamt (n = 98)	Troponin negativ (n = 77)	Troponin positiv (n = 21)	p-Wert	gesamt (n = 172)	Troponin negativ (n = 123)	Troponin positiv (n = 49)
akuter Myokardinfarkt (n (%))	150 (23 %)	15 (4 %)	135 (58 %)	<0,001*2	4 (3 %)	0 (0 %)	4 (7 %)	0,041*4	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1,000*4	2 (1 %)	0 (0 %)	2 (4 %)	0,080*4
stabile koronare Herzkrankung (n (%))	91 (14 %)	62 (15 %)	29 (13 %)	0,412*2	4 (3 %)	2 (3 %)	2 (3 %)	1,000*4	1 (1 %)	0 (0 %)	1 (5 %)	0,214*4	1 (0,6 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	1,000*4
akute Herzinsuffizienz (n (%))	15 (2 %)	6 (1 %)	9 (4 %)	0,047*2	60 (45 %)	24 (33 %)	36 (59 %)	0,004*2	2 (2 %)	2 (3 %)	0 (0 %)	1,000*4	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1,000*4
Vorhofflimmern/Vorhofflattern (n (%))	22 (3 %)	15 (4 %)	7 (3 %)	0,699*2	15 (11 %)	9 (12 %)	6 (10 %)	0,785*4	65 (66 %)	48 (62 %)	17 (81 %)	0,126*4	10 (6 %)	6 (5 %)	4 (8 %)	0,473*4
hypertensive Entgleisung (n (%))	144 (22 %)	109 (26 %)	35 (15 %)	<0,001*2	6 (4 %)	5 (7 %)	1 (2 %)	0,220*4	5 (5 %)	5 (6 %)	0 (0 %)	0,581*4	30 (17 %)	25 (20 %)	5 (10 %)	0,114*4
sonstige Diagnosen (n (%))	245 (38 %)	209 (50 %)	36 (15 %)	<0,001*2	63 (47 %)	40 (55 %)	23 (38 %)	0,048*2	30 (31 %)	24 (31 %)	3 (14 %)	0,052*4	129 (75 %)	91 (74 %)	38 (76 %)	0,626*2

Statistische Tests:

\*2 CHI-Quadrat-Test; \*4 exakt Test nach Fisher.



► **Tab. 3** Die Gütekriterien des Troponin-Testes.

		akuter Myokardinfarkt		Sensitivität (n ± K.I.) %	Spezifität (n ± K.I.) %	positiv prä- diktive Werte (n ± K.I.) %	negativ prä- diktive Werte (n ± K.I.) %
		Ja	Nein				
Gesamtkollektiv	Troponin positiv	141	219	90 ± 5 %	75 ± 3 %	39 ± 5 %	98 ± 1 %
	Troponin negativ	15	671				
Thorakale Schmerzen	Troponin positiv	135	97	90 ± 5 %	81 ± 3 %	58 ± 6 %	96 ± 2 %
	Troponin negativ	15	403				
Dyspnoe	Troponin positiv	4	57	100 %	56 ± 9 %	7 ± 6 %	100 %
	Troponin negativ	0	73				
Palpitationen	Troponin positiv	0	21	/	79 ± 8 %	0 %	100 %
	Troponin negativ	0	77				
Sonstige Beschwerden	Troponin positiv	2	47	100 %	72 ± 7 %	4 ± 6 %	100 %
	Troponin negativ	0	123				

mengefasst. Diese lagen zwischen 6 und 92% [21]. Ein positiver Troponin-Test ist deshalb bei Patienten mit Herzinsuffizienz alleine nicht ausreichend, um einen akuten Myokardinfarkt Typ 1 zu diagnostizieren [8]. Dies erklärt auch die mäßige Spezifität und den mäßigen positiven prädiktiven Wert des Troponin-Testes bei den Patienten mit Dyspnoe.

Bei Patienten mit Palpitationen als Leitsymptom hatte kein Patient in dieser Studie einen akuten Myokardinfarkt. Da 81% der Patienten mit positivem Troponin-Test in dieser Subgruppe Vorhofflimmern/Vorhofflattern hatten, ist der positive Troponin-Test durch eine sekundäre Ischämie erklärbar [8]. Aktuelle Studien zeigten, dass bei Vorhofflimmern ein erhöhter Troponin-Wert, z. T. sogar mit Dynamik, möglich ist, ohne dass dies mit einem akuten koronaren Ereignis einhergehen muss [22]. Es ist bewiesen, dass der myokardiale Blutfluss in Ruhe und unter Belastung bei den Patienten mit Vorhofflimmern ohne koronare Herzerkrankung signifikant gestört ist. Diese Störung ist proportional zum Schweregrad der linksventrikulären und linksatrialen Dysfunktion. Der pathophysiologische Mechanismus ist wahrscheinlich eine koronare mikrovaskuläre Funktionsstörung [23], die mit erhöhten Troponin-Werten einhergehen kann [24]. Es ist denkbar, dass die Tachykardie beim Vorhofflimmern zu einer ausgeprägten mikrovaskulären Funktionsstörung und somit zu einer Troponin-Freisetzung führt.

Die Gütekriterien des Troponin-Testes im Rahmen dieser Studie zeigten eine exzellente Sensitivität und einen exzellenten negativen prädiktiven Wert im Gesamtkollektiv sowie in allen Subgruppen. Damit war der Troponin-Test sehr gut geeignet, um einen

akuten Myokardinfarkt auszuschließen. Bis auf die Patienten mit thorakalen Schmerzen waren die Spezifität und der positive prädiktive Wert nicht zufriedenstellend.

Viele kardiologische und systemische Erkrankungen können durch eine Myokardverletzung oder eine sekundäre Ischämie zur Troponin-Erhöpfung führen, z. T. auch mit Troponin-Dynamik [10].

Diese Umstände erschweren die Interpretation eines positiven Troponin-Testes und verringern die Spezifität, die Genauigkeit und den positiven prädiktiven Wert in der Diagnose des akuten Myokardinfarkts [10, 14, 15], sodass eine andere Diagnostik und Therapie benötigt wird.

### Limitationen und Bias

Es handelte sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie im klinischen Alltag, die nicht unter studienkontrollierten Bedingungen durchgeführt wurde. Das führte zu Limitationen und Bias in der Studie, z. B. wurde der Troponin-Test bei den STEMI-Patienten oder denjenigen Patienten, bei denen eine sofortige Linksherzkatheteruntersuchung durchgeführt worden war, nicht kontrolliert. Dies hat dazu geführt, dass diese Patienten falsch negativ getestet wurden. Es konnte nicht identifiziert werden, nach welchen Kriterien das Troponin 1-mal oder mehrmals bei den Patienten kontrolliert wurde.

Die Bestimmung des Troponin-Testes erfolgte in der Notaufnahme nicht bei allen Patienten, die eines der oben genannten Leitsymptome hatten, sondern nur bei selektierten Patienten. Dies führte zu einem Verifikationsbias.

Die Diagnose „akuter Myokardinfarkt“ wurde klinisch durch den zuständigen Kardiologen gestellt und als Standard in der Stu-

die verwendet. Aus Studiensicht ist der Standard subjektiv und kann zur Fehlklassifizierung führen.

Das verwendete Assay „ARCHITECT STAT Troponin-I“ von (Abbott-Diagnostics) war kein High-Sensitivity-Troponin-Test.

## Schlussfolgerung

In der zentralen Notaufnahme deutscher Krankenhäuser findet der Troponin-Test zum schnellen Ausschluss eines akuten Myokardinfarkts breite Anwendung. Da das Troponin bereits bei geringster Schädigung der Myokardzellen, unabhängig von der zugrunde liegenden Pathophysiologie, ansteigt, ist die Interpretation eines positiven Troponin-Tests eine Herausforderung. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass bei allen klinischen Leitsymptomen der Troponin-Test einen guten negativen prädiktiven Wert hatte. Ein akuter Myokardinfarkt konnte somit mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Der positive prädiktive Wert war hingegen gering. Lediglich beim Leitsymptom „Thoraxschmerz“ konnten akzeptable Werte erreicht werden. Bei vielen Patienten mit positivem Troponin-Test konnte ein akuter Myokardinfarkt ausgeschlossen werden. Diese falsch positiven Tests sind auf eine Myokardzellverletzung oder eine sekundäre Ischämie (bei Ungleichgewicht von Sauerstoffbedarf und -angebot) zurückzuführen.

### FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Der Troponin-Test bleibt mit seiner hohen Sensitivität und seinem negativen prädiktiven Wert eine hervorragende Methode, um einen akuten Myokardinfarkt auszuschließen.
- Ein Troponin-Test ist bei jeder Myokardverletzung positiv, z. T. mit Abfall und/oder Anstieg, ohne dass ein akuter Myokardinfarkt vorliegen muss.
- Ein Troponin-Test ist bei sekundärer Ischämie, wie bei Brady-/Tachyarrhythmien, hypertensiven Entgleisungen, Herzinsuffizienz etc., durch ein Ungleichgewicht von Sauerstoffbedarf und -angebot positiv, z. T. sogar mit Dynamik. Diese Fälle sind anders zu behandeln als ein akuter, durch primäre Ischämie verursachter Myokardinfarkt.

### Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

- [1] Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 1979; 59: 607–609
- [2] Danese E, Montagnana M. A historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* 2016; 4: 194
- [3] Katus HA, Looser S, Hallermayer K. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem* 1992; 38: 386–393
- [4] Katus HA, Remppis A, Looser S et al. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21: 1349–1353
- [5] Alpert JS, Thygesen A, Antman EM et al. Myocardial infarction redefined – a consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959–969
- [6] Thygesen K, Alpert JS, White HD et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116: 2634–2653
- [7] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1581–1598
- [8] Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010; 56: 254–261
- [9] Roffi M, Patrono C, Collet J et al. 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* 2016; 37: 267–315
- [10] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2019; 40 (3): 237–269
- [11] 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
- [12] Dolci A, Panteghini M. The exciting story of cardiac biomarkers: from retrospective detection to gold diagnostic standard for acute myocardial infarction and more. *Clin Chim Acta* 2006; 369: 179–187
- [13] Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1987; 113: 1333–1344
- [14] Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Myocardial Infarction, Myocardial Injury, and Nonelevated Troponins. *Am J Med* 2016; 129: 446.e5–446.e21
- [15] McFalls EO, Larsen G, Johnson GR et al. Outcomes of hospitalized patients with non- acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin level. *Am J Med* 2011; 124: 630–635
- [16] El-Menyar A, Zubaid M, Sulaiman K et al. Atypical presentation of acute coronary syndrome: a significant independent predictor of in-hospital mortality. *J Cardiol* 2011; 57: 165–171
- [17] Malik MA, Alam Khan S, Safdar S et al. Chest Pain as a presenting complaint in patients with acute myocardial infarction (AMI). *Pak J Med Sci* 2013; 29: 565–568
- [18] Berg J, Björck L, Dudas K et al. Symptoms of a first acute myocardial infarction in women and men. *Gend Med* 2009; 6: 454–462
- [19] Pelter MM, Riegel B, McKinley S et al. Are there symptom differences in patients with coronary artery disease presenting to the ED ultimately diagnosed with or without ACS? *Am J Emerg Med* 2012; 30: 1822–1828
- [20] Berliner D, Schneider N, Welte T et al. The Differential Diagnosis of Dyspnea. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 834–845
- [21] Kociol RD, Peter S, Pang MD et al. Troponin Elevation in Heart Failure: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1071–1078
- [22] Thelin J, Melander O. Dynamic high-sensitivity troponin elevations in atrial fibrillation patients might not be associated with significant coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders* 2017; 17: 169
- [23] Wijesurendra RS, Liu A, Notaristefano F et al. Myocardial Perfusion Is Impaired and Relates to Cardiac Dysfunction in Patients with Atrial Fibrillation Both Before and After Successful Catheter Ablation. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009218
- [24] Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010; 121: 2317–2325