

# Praktisk håndtering af troponinscreening ved ikkekardial kirurgi

Christian Sahlholt Meyhoff<sup>1</sup>, Dan Isbye<sup>2</sup>, Benedikte Møhl Halle<sup>3</sup>, Søren Pedersen<sup>4</sup>, Theis Skovsgaard Itenov<sup>5</sup>, Mustafa Taskiran<sup>6</sup> & Ismail Gögenur<sup>7</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Anæstesiologisk Afdeling Z, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

2) Anæstesi- og Operationsklinikken, HovedOrtoCentret, Rigshospitalet

3) Anæstesiologisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital

4) Anæstesiologisk Afdeling, Vejle Sygehus

5) Anæstesiologisk Afdeling, Nordsjællands Hospital – Hillerød

6) Hjertemedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital

7) Kirurgisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2017;179:V08160540

På verdensplan anslås det, at over ti millioner patienter hvert år får en alvorlig hjerterelateret komplikation efter ikkekardial kirurgi [1]. Op imod en tredjedel af alle postoperative dødsfald er direkte eller indirekte forbundet med komplikationer som myokardieinfarkt (AMI), arytmie eller hjertesvigt [2, 3]. Forebyggelse, diagnostik og behandling af postoperative hjerterelaterede komplikationer er en forskningsmæssig, klinisk og organisatorisk udfordring, og der er stor forskningsmæssig aktivitet på området [4-7]. Dansk Cardiologisk Selskab har først for nylig skrevet en vejledning om identificering af risikopatienten præoperativt [8], men der mangler fortsat fokus på postoperativ vurdering og behandling af hjerterelaterede komplikationer ved ikkekardial kirurgi. I denne statusartikel beskrives mulighederne for håndtering af postoperativ myokardieskade efter systematisk screening med troponin.

## MYOKARDIESKADE OG MYOKARDIEINFARKT

Den kirurgiske patient er kompleks. Der kan være tale om større og længerevarende operationer, betydelig komorbiditet, høj alder og analgetisk terapi, som ændrer eller helt maskerer perceptionen af angina.

Signifikant stigning og/eller fald i troponinværdi sammen med mindst et af følgende AMI-definerende faktorer er diagnostisk for et AMI: iskæmiske symptomer (angina, hjertesvigt, dyspnø, arytmie), påvisning af ko-

ronar trombe ved for eksempel koronararteriografi, elektrokardiogram (ekg)-ændringer eller ekkokardiografisk evidens for tab af myokardiefunktion [9].

Myokardieskade efter ikkekardial kirurgi (*myocardial injury after non-cardiac surgery* (MINS) er en ny og klinisk væsentlig diagnose, og tilstanden er karakteriseret ved asymptomatisk iskæmisk skade på myokardiet efter operation [10]. MINS diagnosticeres ved en signifikant stigning og/eller fald af troponinværdi uden ekstrakardial årsag (Tabel 1) og er således en eksklusionsdiagnose. MINS er forbundet med betydelig øget risiko for alvorlige kardielle komplikationer og mortalitet. Selv meget små postoperative troponinudslip, som kan måles med nye højsensitive troponinanalyser, er forbundet med en firefold øget risiko for død i forhold til patienter, som har en troponinværdi under detektionsgrænsen (4% vs. 1% 30-dagesmortalitet) [3]. Sammenhængen mellem størrelsen af et troponinudslip og

## TABEL 1

Definitioner og årsager til stigning i troponinværdi efter ikkekardial kirurgi.

| Term                                   | Beskrivelse   |
|--|---|
| Symptomatisk AMI                       | AMI, som opfylder universelle definition af myokardieinfarkt [9] og har et iskæmisk symptom som pludselig dyspnø eller angina pectoris  |
| Asymptomatisk AMI                      | AMI, som opfylder universelle definition af myokardieinfarkt [9] uden pludselig dyspnø eller angina pectoris, men til gengæld har signifikante ekg-forandringer og/eller signifikante nye fund på billeddiagnostik af hjertet   |
| MINS                                   | Troponinstigning og/eller -fald på baggrund af myokardieiskæmi, opstået inden for 30 dage postoperativt, som ikke opfylder den universelle definition af myokardieinfarkt [9, 10]<br>Dvs. er uden iskæmiske symptomer, signifikante EKG-forandringer eller signifikante fund på billeddiagnostik af hjertet |
| Troponinstigning af ikkeiskæmisk årsag | Troponinstigning og/eller -fald, som tilskrives sepsis, lungeemboli, hjerte- eller respirationsstop eller kronisk forhøjede værdier ved nyreinsufficiens  |

AMI = akut myokardieinfarkt; MINS = myokardieskade efter ikkekardial kirurgi.

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Akut myokardieinfarkt (AMI) og myokardieskade efter ikkekardial kirurgi (MINS) opdages kun ved rutinemæssig troponinscreening, da de kliniske symptomer er få.
- ▶ MINS har en alvorlig prognose med en 30-dagesmortalitet på ca. 8% mod ca. 1% for patientgruppen uden forhøjet troponinværdi.
- ▶ Der er ikke vedtagne retningslinjer for behandling af MINS, men påbegyndelse af behandling med acetylsalicylsyre og statin har vist gavnlige effekt efter postoperativt AMI. Hvorvidt patienterne skal have udført f.eks. ekkokardiografi og koronararteriografi må afhænge af individuel vurdering.
- ▶ Hvis prognosen for patienter med MINS skal forbedres, kræver det rutinemæssig troponinscreening, dedikeret tværfagligt samarbejde og yderligere randomiserede kliniske forsøg

30-dagesmortalitet forekommer lineær; således er mortaliteten en ud af seks ved peak-troponinkoncentration  $\geq 300$  ng/l [3, 11]. I et nyligt publiceret, stort, dansk studie har man påvist sammenlignelig treårsdødelighed (ca. 60%) ved type 2-AMI og myokardieskade i en blandet population af indlagte patienter [12].

To ud af tre tilfælde af postoperativt AMI er uden iskæmiske symptomer. Disse tilfælde påvises kun ved rutinemæssig troponinscreening. Postoperativt AMI og MINS opstår oftest inden for 48 timer efter kirurgi, og det er derfor muligt at screene ved måling af troponinkoncentrationen på første og anden postoperative dag. Ca. 8% af alle patienter, som er over 45 år og gennemgår et større ikkekardialt indgreb, vil få AMI eller MINS (Figur 1). Forekomsten af kardiale komplikationer er signifikant øget [2]. Postoperativt hjertesvigt forekommer hos 24,3%, 15,5% og 3,2% af patienter med henholdsvis symptomatisk AMI, asymptomatisk AMI og MINS samt hos 2,2% af de patienter, som ikke har troponinudslip. Tallene for nonfatalt hjertestop er hhv. 2,1%, 4,1%, 0,9% og 0,3% [2].

### TROPONINSCREENING

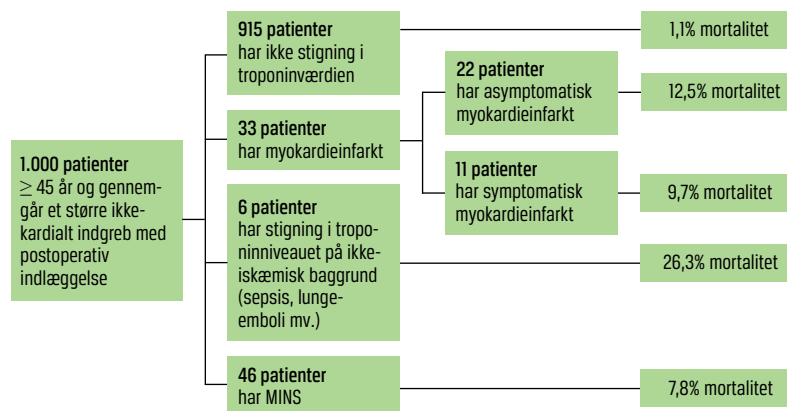
Med troponin-assays måler man myokardiespecifikke troponiner. I den seneste universelle definition af AMI anbefales rutinemæssig troponinscreening af højrisikopatienter både før og 48-72 timer efter større kirurgiske indgreb [9]. Omfanget af risiko og kirurgi er dog ikke præcist defineret. Det er ikke muligt at differentiere mellem årsagerne til myokardieskade alene ud fra vurdering af plasmaværdier af troponin. Man må således udelukke årsager, som belaster hjertet som f.eks. sepsis og lungeemboli, og vurdere forhold som nyreinsufficiens, der kan give kronisk forhøjede værdier.

Denne vurdering kan være vanskelig, da en række tilstande, som traditionelt regnes for ikkeiskæmiske årsager til stigning i troponinværdi (takykardi og hjerteinsufficiens) [13], netop kan være et tegn på en myokardieskade, hvor der er behov for at øge hjertefrekvensen for at bevare det kardiale minutvolumen. Ved nyreinsufficiens kræves der flere på hinanden følgende målinger, hvor troponinværdien f.eks. ikke stiger eller falder 20%, for at man kan regne troponinsvaret for en kronisk forhøjet værdi.

Selv med rutinemæssig troponinscreening kan det være svært at stille diagnosen postoperativt AMI, da iskæmiske symptomer ofte er fraværende. Således bliver der oftest først taget et ekg, efter det positive troponinsvar er set, hvilket kan være 24-48 timer efter infarktdebut. Derved har et postoperativt ekg ofte uspecifikke forandringer. Ved *out-of-hospital*-AMI tages der derimod af ambulancepersonale straks ekg. Dette understreger, at der kan være et antal patienter, som får diagnosen MINS, og som lidt tidligere i det postoperative forløb har haft et AMI.

**FIGUR 1**

Estimat af kardiale komplikationer og 30-dagesmortalitet, som det ville erkendes med troponinscreening af 1.000 patienter. Modificeret med tilladelse fra [1].



MINS = myokardieskade efter ikkekardial kirurgi.

### BEHANDLING

Der foreligger ikke profylaktiske medikamina, som er tilstrækkeligt sikre og effektive mod postoperativt AMI og MINS [1, 14, 15], og behandlingen må derfor rettes mod det tidspunkt, hvor skaden er sket (Tabel 2). Evidensen her er også sparsom, men en større case-kontrol-opgørelse viste, at patienter, som fik postoperativt AMI, og hvor der blev påbegyndt behandling med acetylsalicylsyre under indlæggelsen, havde signifikant lavere 30-dagesmortalitet (oddsratio: 0,54 95% konfidens-interval: 0,29-0,99) end patienter, hvor der ikke blev påbegyndt behandling med acetylsalicylsyre [2]. Ved postoperativt AMI var påbegyndelse af behandling med et statinpræparat ligeledes forbundet med signifikant lavere dødelighed, end ingen behandling var. Der er endnu ikke gennemført randomiserede undersøgelser om behandling af MINS, men et større internationalt forsøg, MANAGE, om blodfortyndende behandling afventes (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01661101).

Størsteparten af patienter med MINS eller AMI har en grad af underliggende koronararteriestenose [16-18], Derfor synes det rimeligt på individuel basis at overveje sekundær profylakse ved postoperativt AMI og MINS på lige fod med anbefalinger for stabil iskæmisk hjertesygdom (Tabel 2) [2, 20, 21]. Desuden bør kardiopulmonalt forværende faktorer udelukkes eller behandles, og livsstilinterventioner som diæt, rygeafvæning og motion kan iværksættes [7].

Det skal dog understreges, at der for nuværende ikke eksisterer behandlingsretningslinjer for postoperativt AMI og MINS, hvorfor fordel vs. ulempe må indgå i den samlede individuelle vurdering, herunder at postoperativ blødning er signifikant associeret til AMI og mortalitet [2, 15].

TABEL 2

Overvejelser om behandling af patienter med perioperativt akut myokardieinfarkt eller myokardieskade efter ikkekardial kirurgia.

| Intervention                                     | Akut | Kommentar   |
|--|------|---|
| Acetylsalicylsyre                                | X    | 75 mg × 1 livslangt, vurderet i forhold til blødningsrisiko, gavnlige effekt vist ved postoperativt AMI                       |
| Statinpræparat                                   | X    | Opstart under indlæggelse, gavnlige effekt vist ved postoperativt AMI   |
| ACE-hæmmer                                       |      | Til selekterede patienter, specielt ved hjertesvigtssymptomer   |
| Betablokker                                      |      | Overvejes til patienter med hjertesvigt eller ved myokardieinfarkt, baseret på sandsynlig underliggende iskæmisk hjertesygdom |
| <i>Klinisk optimering</i>                        |      |   |
| Undgå anæmi, hypotension, hypoxæmi og hypovolæmi | X    | For at begrænse omfanget af myokardieskaden   |
| <i>Klinisk monitorering</i>                      |      |   |
| Vitale parametre                                 | X    | For at intervenere tidligt ved instabilitet   |
| Telemetri  | X    | For at detektere arytmier og ny iskæmi  |
| Livsstil   |      | Rygeafvænnning<br>Sund kost<br>Motion   |

ACE = angiotensinconverterende enzym; AMI = akut myokardieinfarkt.

Baseret på [2, 7, 19] samt retningslinjer for stabil iskæmisk hjertesygdom [20], da størstedelen af patienter med postoperativt myokardieskade eller AMI har underliggende koronararteriestenose [16-18].

### PRAKTISK ERFARING MED SCREENING

Siden 2011 har Herlev Hospital og Vejle Sygehus i forbindelse med større internationale forsøg [14, 15] haft erfaring med postoperativ troponinscreening. I det ovenfor nævnte MANAGE-forsøg deltager desuden Nordsjællands Hospital, Hillerød, Sjællands Universitetshospital, Rigshospitalet og Bispebjerg Hospital.

Screening bør håndteres af et særligt uddannet personale. Selvom præoperativ måling af troponinkoncentration er anbefalet [9], er det mest relevant med postoperative målinger, da der endnu ikke er etableret retningslinjer for håndtering af præoperativt forhøjet troponinværdi [5]. Udvælgelse af, hvilke højrisikopatienter der bør screenes postoperativt, kunne pragmatisk defineres som alle patienter, som er over 60 år (uanset kardial risiko), og som forventes at have mindst en postoperativ overnatning. Der kan også kræves tilstedeværelse af en kardial risikofaktor [11, 22], men der er ikke etableret en international definition af, hvem der bør screenes. Endvidere er anbefaling om rutinemæssig troponinscreening slet ikke inkluderet i de seneste europæiske og amerikanske guidelines om kardiovaskulær monitorering og behandling ved ikkekardial kirurgi [22, 23], hvilket muligvis er relateret til den fortsat uklare *risk-benefit-ratio* for behandlingsstrategi til MINS.

Alle patienter, som har forhøjede troponinværdier, bør tilses straks, få optaget et akut ekg og spørges om iskæmiske symptomer. Hvis der er mistanke om AMI, bør en kardiolog konsulteres med henblik på yderligere

udredning og behandling. Behandling i akut koronart syndrom-regime skal tilpasses den kirurgiske vurdering af blødningsrisiko.

Det er forfatterens erfaring, at mange tilfælde af alvorlig myokardieskade kun påvises ved rutinescreening. I flere tilfælde har lette kliniske symptomer som dyspnø eller forbigående desaturation vist sig at dække over et non-ST-elevationsmyokardieinfarkt, som næppe var blevet diagnosticeret uden troponinscreening. Flere patienter har vist sig at være svært kardialt kompromitterede med tidligere uerkendte, men nu akut behandlingskrævende, signifikante koronararteriestenoser. MINS kan dog også være fraværende hos højrisikopatienter, som gennemgår omfattende kirurgiske indgreb.

I den aktuelle kliniske hverdag er der stor tilbageholdenhed med påbegyndelse af behandling med blodfortyndende medicin, hvis ikke flere specialer samarbejder om håndteringen heraf. Denne tilbageholdenhed er også dokumenteret i et nyligt publiceret, stort, observationelt studie [4]. Ideelt skulle troponinscreening håndteres af et tværfagligt samarbejde med deltagelse af både kirurger, anæstesiologer og kardiologer. Et sådant team kan systematisere bestilling og overvågning af troponinsvar og ved AMI eller MINS give en individualiseret vurdering af patientens akutte risiko, håndtere fordele og ulemper ved påbegyndelse af behandling med blodfortyndende medicin samt udføre kardiologisk tilsyn før udskrivelse, hvor indikation for øvrig hjertemedicin vurderes sammen med planlægning af, hvor videre opfølgning mest hensigtsmæssigt bør foregå.

### DISKUSSION

Patienter med postoperativt troponinudslip udfordrer den kliniske beslutningstagen. MINS er en eksklusionsdiagnose med betydelig overdødelighed, men den er forholdsvis let at stille. Det forekommer gavnlige at behandle postoperativt AMI med acetylsalicylsyre og statiner [2, 6], og denne behandling kan også overvejes ved MINS, om end der ikke eksisterer faste behandlingsvejledninger. Det synes derfor rimeligt at få undersøgt højrisikopatienters postoperative troponinværdi på lige fod med diagnostik af postoperativ skade på andre organsystemer.

Forhøjet troponinværdi uden holdepunkt for AMI er en udfordring ved sepsis eller nyreinsufficiens. Ved svært septisk shock må en vis stigning i troponinværdien tilskrives det øgede kardielle arbejde, men patienter med infektiøs påvirkning kan også få MINS, da postoperativ inflammation øger risikoen for kardielle komplikationer. Ved uræmi og stigning i troponinværdi må det være et krav, at der bestilles en ny troponinprøve, således at dynamisk udvikling kan udelukkes, før man konkluderer, at det drejer sig om kronisk for-

højede troponinværdier pga. nyreinsufficiens. Kriterier for dynamisk udvikling er ikke veletablerede, men der kan f.eks. anvendes en 20% stigning eller et 20% fald. Da nyreinsufficiens er en selvstændig risikofaktor for kardiale events [11, 23], er det særlig vigtigt ikke at friholde hele denne patientgruppe fra at kunne få stillet diagnosen MINS.

Højsensitive troponinanalyser giver større sensitivitet for at opdage en myokardieskade, men er følgelig mindre specifikke for et stort infarkt. Med udelukkelse af oplagte ekstrakardiale årsager bliver troponinanalysen imidlertid ganske specifik for klinisk betydende myokardieskade, da både høje og lave troponinværdier er signifikant associeret til øget 30-dagesmortalitet [3].

## KONKLUSION

MINS er associeret til en betydelig overdødelighed. Tilstanden kan kun erkendes ved rutinemæssig troponinscreening, og i fremtidige studier må det klarlægges, hvilke patientkategorier man skal være særlig opmærksom på. Studier indikerer, at man ved postoperativt AMI kan profitere af behandling med trombocythæmmer og statin. Men hvorvidt dette også gælder for MINS, og hvorvidt noninvasiv udredning (såsom hjerte-CT) eller invasiv udredning (med koronararteriografi) skal tilbydes disse patienter, er endnu ikke undersøgt.

Troponinscreening og håndtering af risikopatienter er en klinisk relevant udfordring, som bedst løftes i et samarbejde mellem anæstesiologer, kirurger og kardiologer.

## SUMMARY

Christian Sahlholt Meyhoff, Dan Isbye, Benedikte Møhl Halle, Søren Pedersen, Theis Skovsgaard Itenov, Mustafa Taskiran & Ismail Gögenur:

Practical management of troponin screening after non-cardiac surgery

Ugeskr Læger 2017;179:Vo8160540

Myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS) is associated with significant morbidity and mortality. Routine troponin screening is necessary to identify patients with MINS. Although some evidence indicates benefit with aspirin and statin therapy in these patients, a number of clinical considerations must be done in the practical management of MINS. This article describes current experience with identification and treatment in Denmark of patients with MINS.

**KORRESPONDANCE:** Christian Sahlholt Meyhoff.

E-mail: christianmeyhoff@gmail.com

**ANTAGET:** 12. oktober 2016

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 2. januar 2017

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

- Devereaux PJ, Sessler DI. Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2015;373:2258-69.
- Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154:523-8.
- Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2012;307:2295-304.
- van Waes JA, Grobbee RB, Nathoe HM et al. One-year mortality, causes of death, and cardiac interventions in patients with postoperative myocardial injury. *Anesth Analg* 2016;123:29-37.
- Maile MD, Jewell ES, Engoren MC. Timing of preoperative troponin elevations and postoperative mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2016;123:135-40.
- Mauermann E, Puelacher C, Lurati BG. Myocardial injury after noncardiac surgery: an underappreciated problem and current challenges. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016;29:403-12.
- Sessler DI, Devereaux PJ. Perioperative troponin screening. *Anesth Analg* 2016;123:359-60.
- Dansk Cardiologisk Selskab. National Behandlingsvejledning, kardiell risikovurdering forud for ikke-hjertelateret kirurgi. 2016. <http://nbv.cardio.dk/risikovurdering> (25. okt 2016).
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012;126:2020-35.
- Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P et al. Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology* 2014;120:564-78.
- Larsen MH, Eklof S, Gögenur I. Myokardieskade er en overset komplikation efter ikkekardial kirurgi. *Ugeskr Læger* 2015;177:V11140633.
- 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.
- Rujic D, Pareek M, Egholm G et al. Kliniske overvejelser ved forhøjede troponinværdier. *Ugeskr Læger* 2015;177:V11140589.
- Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K et al. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014;370:1504-13.
- Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014;370:1494-503.
- Ellis SG, Hertzner NR, Young JR et al. Angiographic correlates of cardiac death and myocardial infarction complicating major nonthoracic vascular surgery. *Am J Cardiol* 1996;77:1126-8.
- Dawood MM, Gupta DK, Southern J et al. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *Int J Cardiol* 1996;57:37-44.
- Olson F, Engborg J, Grønhøj MH et al. Association between high-sensitive troponin I and coronary artery calcification in a Danish general population. *Atherosclerosis* 2016;245:88-93.
- Levy M, Heels-Ansdell D, Hiralal R et al. Prognostic value of troponin and creatine kinase muscle and brain isoenzyme measurement after noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2011;114:796-806.
- Dansk Cardiologisk Selskab. National behandlingsvejledning, Stabil iskæmisk hjertesygdom, 2016. <http://nbv.cardio.dk/ihs> (25. okt 2016).
- Foucrier A, Rodseth R, Aissaoui M et al. The long-term impact of early cardiovascular therapy intensification for postoperative troponin elevation after major vascular surgery. *Anesth Analg* 2014;119:1053-63.
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:517-73.
- Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130:2215-45.