



UIT

NORGES  
ARKTISKE  
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet

# Kan troponiner brukes til å selektere elektive pasienter med nytte av koronar angiografi?

—  
**Kristina Fladseth**

*Rapport: MED-3950 femteårsoppgaven/Kull 2011*

*Profesjonsstudiet i medisin*

*Veileder: Professor Henrik Schirmer, Institutt for klinisk medisin*

*Tromsø 2016*





## Forord

I Norge har hjertekardødeligheten vært fallende siden 70-tallet, og de siste 20 årene er den nesten blitt halvert. Dette tilskrives hovedsakelig reduksjon i risikofaktorer, men også framskritt i medisinsk behandling. Tradisjonelt var hjertekardødeligheten høyest i Nord-Norge, men den er nå på nivå med resten av landet. I 2015 utførte Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) 17 % av angiografiene i Norge samtidig som befolkningsgrunnet er i underkant av 10 %.(1, 2) Det observeres også at en stadig lavere andel pasienter faktisk har obstruktiv koronarsykdom og UNN har den nest høyeste andelen normale funn etter Sørlandet sykehus.(3) Denne femteårsoppgaven er et ledd i utredningen av hvordan antallet angiografier hos de med normale koronararterier kan begrenses.

Vi har benyttet materiale fra prosjektet "CT angio i Nord". Dette ble gjennomført av Amjid Iqbal, Signe Forsdahl, Siv Lillevik, Tommy Larsen, Tove Aminda Hanssen, Trude Sildnes og Henrik Schirmer i samarbeid med Forskningsposten ved UNN og sykepleierne ved Hjertemedisinsk avdeling. Studien ble finansiert av en gaveforsterkning fra Norges Forskningsråd etter at Trond Mohn gjennom sitt forskningsfond ga UiT Norges arktiske universitet en hjerte-CT-maskin. Litteratursøket, analysene og utarbeidelse av rapporten er gjort av undertegnede med støtte og hjelp fra veileder professor Henrik Schirmer ved institutt for klinisk medisin.

Jeg vil rette en stor takk til min veileder for alle forklaringer og oppklaringer som har hjulpet meg fram til denne rapporten og til en økt forståelse for faget i teori og i praksis. Videre vil jeg også takke de som utførte datainnsamlingen.

Tromsø, 1. juni 2016

Kristina Fladseth



## Innholdsfortegnelse

Forord.....	I
Sammendrag.....	V
Forkortelser .....	VI
1 Innledning.....	1
1.1 Problemstilling.....	4
2 Materiale og metode.....	5
2.1 Studiepopulasjon.....	5
2.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier .....	5
2.3 Målinger .....	5
2.4 Troponinmåling.....	6
2.5 Obstruktiv koronarsykdom .....	6
2.6 Statistiske analyser.....	7
2.7 Arbeidsprosessen.....	7
3 Resultater .....	9
4 Diskusjon .....	11
5 Konklusjon.....	14
6 Referanser .....	15
7 Tabeller .....	19
8 Figurer .....	23



## Sammendrag

**Innledning:** På Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) har andelen obstruktiv koronarsykdom på elektiv invasiv koronar angiografi (IKA) falt fra 76 % i 2012 til 54 % i 2005. Det er behov for å gjøre en bedre forhåndsseleksjon av pasienter for å spare samfunnets ressurser og pasienten fra unødvendige engstelse og komplikasjonsfare. Høysensitiv troponin (hs-cTn) brukes for å diagnostisere akutt hjerteinfarkt, men er også assosiert med plakkutbredelse hos stabile pasienter på CT koronar angiografi. Vi ville undersøke om hs-cTnT kan predikere obstruktiv koronarsykdom og behov for revaskularisering hos elektive pasienter henvist til IKA.

**Metode:** I 2012 ble 748 pasienter henvist til elektiv IKA inkludert i prosjektet "CT angio i Nord" og registrert i en database med kliniske opplysninger og funn på IKA. Vi inkluderte de 737 pasientene med hs-cTnT-målinger. Obstruktiv koronarsykdom er definert som  $\geq 50$  % stenose. Analysene ble utført med logistisk regresjon.

**Resultater:** Vi detekterte hs-cTnT hos 72 % av pasientene med et gjennomsnitt på 11,2 og 6,2 ng/L hos henholdsvis de med og uten obstruktiv koronarsykdom. Det er ingen forskjell i hs-cTnT hos de under 50 år. Sjansen for obstruktiv koronarsykdom økte med 9 % per enhet stigning i hs-cTnT (OR 1,09, 95 % konfidensintervall (KI) 1,06-1,12) i en univariabel og 4 % (OR 1,04, 95 % KI 1,01-1,07) i en multivariabel modell. Hs-cTnT var ikke-signifikant assosiert med plakkmengde hos pasienter uten obstruktiv koronarsykdom (OR 1,03, 95 % KI 0,99-1,06). For kvinner uten kjent koronarsykdom og med hs-cTnT  $\leq 3,0$  ng/L (n=105) var negativ prediktiv verdi (NPV) for obstruktiv koronarsykdom 80 %. Menn og kvinner med kjent koronarsykdom hadde lavere NPV. Hs-cTnT er ikke assosiert med hvilke pasienter med obstruktiv koronarsykdom som ble revaskularisert.

**Konklusjon:** Hs-cTnT predikerer obstruktiv koronarsykdom hos de over 50 år, men ikke hvilke pasienter som blir revaskularisert. Hs-cTnT kan ikke alene utelukke obstruktiv koronarsykdom.

## Forkortelser

AUK - Arealet under kurven

CABG – Koronar bypassoperasjon

CTKA – CT koronar angiografi

cTn – Hjertespesifikk troponin

GFR – Glomerulær filtrasjonshastighet

hs-cTn(T) – Høysensitiv hjertespesifikk troponin (T)

IKA – Invasiv koronar angiografi

KI – Konfidensintervall

NPV – Negativ prediktiv verdi

OPT – Optimal medisinsk behandling

OR – Odds ratio

PPV – Positiv prediktiv verdi

ROC – Receiver operating characteristics

UNN – Universitetssykehuset i Nord-Norge

## Nøkkelord

Koronar angiografi, revaskularisering, stabil koronarsykdom, stenose, høysensitiv troponin



## 1 Innledning

Iskemisk hjertesykdom eller koronarsykdom er en fellesbetegnelse på sykdom som oppstår når oksygentilførselen til myokard er mindre enn behovet, og omfatter både stabil koronarsykdom og hjerteinfarkt. Hovedårsaken er aterosklerose i hjertets koronararterier. Stabil koronarsykdom er karakterisert av gjentakende episoder med reversibel myokardiskemi. Den konvensjonelt viktigste mekanismen er obstruktive aterosklerotiske plakk i de store koronararteriene som reduserer reservekapasiteten slik at tilførselen av blod blir utilstrekkelig i situasjoner der myokards oksygenforbruk øker. Dette gir opphav til den typiske sykdomspresentasjonen med brystmerter under fysisk anstrengelse og snarlig bedring i hvile (stabil angina). Akutt hjerteinfarkt oppstår når et aterosklerotisk plakk brister og det dannes en trombe i koronararterien. Oppløses ikke denne fort nok, vil hjertemuskelcellene i forsyningsområdet til død av mangel på oksygen.

Hovedkriteriet for å diagnostisere akutt hjerteinfarkt er en stigning eller et fall av hjertespesifikk troponin (cTn) med minst én verdi over 99-prosentilen for friske individer.(4) Pasienter med komorbiditet eller alder over 65 år og forhøyede troponinverdier over 99-prosentilen, men under 20 % endring mellom to målinger, skal ikke diagnostiseres som akutt hjerteinfarkt.(5) Høye troponinverdier ved hjerteinfarkt øker risikoen for nye hjerteinfarkt og død.(6-8) Standard cTn detekteres hos mindre enn 0,7 % av en frisk befolkning og 6,2 % hos pasienter med stabil koronarsykdom. Implementeringen av høysensitive analysemetoder for troponin (hs-cTn) har medført at vi nå detekterer ti ganger lavere nivåer av cTn enn tidligere, og målbare verdier av troponin finnes nå hos 60 % av en frisk middelaldrene befolkning og over 90 % av pasienter med stabil koronarsykdom og etablert hjertesvikt.(9-11) Dette åpnet opp for at hs-cTn kan brukes til å predikere sykdom og død også hos andre pasientgrupper enn hjerteinfarktpasientene med betydelig større sensitivitet enn før. Det er vist at hs-cTn er sterkt assosiert med risiko for å utvikle hjertesvikt og kardiovaskulær død, og ikke-signifikant assosiert med risiko for hjerteinfarkt hos pasienter med stabil koronarsykdom.(9) Hos en befolkning uten kjent eller mistenkt koronarsykdom var hs-cTn assosiert med både kardiovaskulær død, hjertesvikt og hjerteinfarkt.(10, 12)

Årsaken til at troponin frigjøres til blodet er ikke etablert. Både episoder av myokardiskemi ved økt oksygenforbruk, erosjon av myke plakk med påfølgende mikroembolisering og fibrose diskuteres.(12-14) Det er vist at hs-cTn er assosiert med plakkmengde på CT koronar angiografi, der selv mild koronarsykdom gir økte troponinnivåer.(15, 16).

Invasiv koronar angiografi (IKA) er en røntgenundersøkelse der kontrastvæske injiseres direkte inn i hjertets koronararterier gjennom et kateter ført inn via lyske- eller radialarterien. Dette framstiller koronartreets anatomi med eventuelle stenoser og okklusjoner på grunn av aterosklerotiske plakk og/eller tromber. Obstruktiv koronarsykdom foreligger når stenosen utgjør  $\geq 50\%$  av lumen i en epikardiell koronararterie. Da kan blodgjennomstrømmen bli påvirket og muligheten for revaskularisering vil vurderes. Revaskularisering kan enten gjøres ved perkutan koronar intervensjon (PCI) der det gjøres en utblokking eller stenting under en angiografi for å åpne arterien eller med en koronar bypassoperasjon (CABG) der en arterie eller vene blir høstet fra en annen plass i kroppen og sydd på distalt for den forsevrede arterien slik at blodet kan ledes rundt. Bypassoperasjon vurderes om stenosen er utilgjengelig for PCI eller om sykdommen er svært utbredt.(17)

Økende grad av obstruktiv koronarsykdom er assosiert med dårligere prognose ved stabil koronarsykdom.(18) Også ikke-obstruktiv koronarsykdom har dårligere prognose enn de med normale koronararterier.(19) Alle pasienter med stabil koronarsykdom skal ha livsstilsråd og optimal medisinsk behandling (OMT) etter nåværende retningslinjer.(20) Fagmiljøet er uenig om den beste behandlingen av stabil koronarsykdom er OMT og rutine-revaskularisering, eller OMT og revaskularisering kun ved manglende symptomkontroll på medikamenter alene eller utvikling av akutt koronarsyndrom.(21) Revaskularisering gir i alle fall midlertidig bedre symptomlindring og økt livskvalitet, men det er usikkert om det bedrer prognosen å gjøre rutine-revaskularisering på alle pasientene slik som det ved hjerteinfarkt. I en randomisert klinisk kontrollstudie fra 1984 ble det vist at revaskularisering med CABG og daværende medisinsk behandling kun ga bedre prognose i forhold til kun medisinsk behandling hos pasienter med obstruktiv koronarsykdom i hovedstammen, proksimale arteria coronaria descendens anterior (LAD) og trekarsykdom.(22) I dag anbefaler retningslinjene å gjøre revaskularisering for prognostisk gevinst ved påvist stenose i

hovedstamme, trekarssykdom eller tokarssykdom med affeksjon av proksimale LAD.(17)

Mange som blir sendt til IKA for mistenkt stabil koronarsykdom har ingen obstruktive koronarsykdom, og enten ikke-obstruktiv koronarsykdom eller helt normale arterier. Disse pasientene har fått et økende fokus den siste tiden da utredning av disse pasientene medfører store kostnader i helsevesenet. Symptomene til pasienter uten obstruktiv koronarsykdom kan være utløst av to andre mekanismer: spasmeangina eller mikrovaskulær dysfunksjon. Disse mekanismene kan opptre både alene og i kombinasjoner med obstruktiv koronarsykdom. Den prognostiske betydningen av spasmeangina og mikrovaskulær dysfunksjon er usikker. Tidligere ble mikrovaskulær dysfunksjon oppfattet som en benign tilstand, men en stor studie fra 2012 fant en høyere insidens av både hjerteinfarkt, slag, hjertesvikt, kardiovaskulær død og total død hos disse pasientene.(19) Spasmeangina med sjeldne anfall og ingen koronarsykdom virker å være benign, mens ved samtidig obstruktiv koronarsykdom er prognosen verre enn ved obstruktiv koronarsykdom alene.(23) Retningslinjene til ESC anbefaler forebyggende og symptomatisk medikamentell behandling, etter samme modul som for obstruktiv koronarsykdom.(24) Revaskularisering har ingen rolle i behandlingen av spasmeangina og mikrovaskulær dysfunksjon.

Tall uthentet fra angiografidatabasen ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) viser at det i 2012 ble påvist obstruktiv koronarsykdom hos 52 % av de elektive pasientene. I 2005 var andelen med obstruktiv koronarsykdom 73 %. (Schirmer H, Mannsverk J, Steigen T, Iqbal A, Trovik T. Change in characteristics of the population receiving angiography in an era with decreasing cardiovascular incidence and mortality. Abstrakt ESC London 2015). Tilsvarende viser en stor registerstudie i USA fra 2010 at 38 % av pasientene som gjennomgikk elektiv angiografi hadde obstruktiv koronarsykdom. Hele 30 % av pasientene hadde verken symptomer på koronarsykdom eller høy risiko for hjertekarsykdom.(25) På UNN i perioden 2005 til 2010 hadde 12 % av henviste menn og 5 % av kvinner uten kjent koronarsykdom henvist til elektiv koronar angiografi ingen anginasymptomer. (Pedersen M, ikke-publisert femteårsoppgave, UiT 2013).

## 1.1 Problemstilling

Ved elektiv invasiv koronar angiografi finner vi obstruktiv koronarsykdom kun hos halvparten av pasientene. Mange pasienter som henvises har ingen symptomer eller funksjonsbegrensning. Videre er det usikkert i hvilken grad revaskularisering ytterligere bedrer prognosen ved stabil koronarsykdom ut over effekten av livsstilsendringer og medikamentell behandling. Det er behov for å gjøre en bedre forhåndseleksjon for elektiv IKA. Vi vil se om høysensitiv troponin T kan predikere obstruktiv koronarsykdom og behov for revaskularisering hos elektive pasienter henvist til angiografi.

## 2 Materiale og metode

### 2.1 Studiepopulasjon

Denne retrospektive studien bruker opplysninger fra en database med 748 pasienter henvist til elektiv IKA ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) Tromsø i 2012. I 2012 ble IKA og CT koronar angiografi (CTKA) utelukkende utført av UNN Tromsø slik at alle pasienter i Helse Nord henvises hit. Databasen ble opprettet for å vurdere nye operatørers diagnostiske presisjon for å oppdage obstruktiv koronarsykdom med CTKA mot IKA som gullstandard. Pasientene ble fortløpende registrert i databasen med alder, kjønn, kliniske opplysninger, blodprøver og funn på CTKA og funn og eventuell behandling på IKA. Kardiologene som utførte IKA var blindet for funnet på CTKA og utførte prosedyren etter lokal praksis. Pasientene har gitt skriftlig bekreftelse på sitt samtykke til å delta i studien og opplysningene i databasen er godkjent for videre forskning av regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK nord).

### 2.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

CTKA ble utført på 172 dager i 2012. Alle 1511 pasienter henvist til elektiv IKA på disse dagene var tilgjengelige for inklusjon. Av disse hadde 203 én eller flere av følgende eksklusjonskriterier: nyresvikt, kjent kontrastallergi, alvorlig komorbiditet med forventet levealder under to år, graviditet, akutt koronarsyndrom i løpet av siste 12 måneder, kroppsmasseindeks på over 50 og både tidligere koronar bypassoperasjon og kjent atrieflimmer. Ytterligere 348 ville ikke delta i studien og 192 ble ekskludert grunnet tidsmangel eller ukjent komorbiditet oppdaget ved innleggelsen. Videre ekskluderte vi 32 pasienter som manglet troponin i datasettet, slik at vi endte opp med en studiepopulasjon på 737 pasienter.

### 2.3 Målinger

Informasjon om studiedeltakerne ble innhentet gjennom fysisk undersøkelse, blodprøver, henvisningsnotat, inntakstjournal og selvadministrerte spørreskjemaer. Blodprøvene brukt i studien er rutineprøvene tatt ikke-fastende ved innleggelse og analysert ved Laboratoriemedisinsk avdeling, UNN Tromsø. Glomerulær

filtrasjonshastighet (GFR) ble kalkulert etter MDRD-formelen. Informasjon om familieanamnese, røyk, komorbiditet og legemiddelbruk ble hentet fra henvisningsnotat og inntakstjournal. Årsak for henvisningen ble hentet fra henvisningsnotatet fra fastlegen. Blodtrykk ble målt tre ganger og rapportert som gjennomsnittet av de siste to målingene. Hypertensjon ble klassifisert som oppgitt hypertensjon i pasientjournalen eller bruk av blodtrykkssenkende legemidler. Hyperkolesterolemi ble klassifisert som total kolesterol  $\geq 6,5$  mmol/L eller bruk av kolesterolsenkende legemidler. Diabetes ble klassifisert hbA1c  $\geq 6,5$  % eller oppgitt diabetes i pasientjournalen. Pasienter med tidligere hjerteinfarkt, PCI eller CABG ble regnet for å ha kjent koronarsykdom. Informasjon om symptomer og funksjonsnivå ble hentet fra spørreskjema. NORRISK skår ble regnet ut basert på appendikset til Selmer et al. sin artikkel om estimering av kardiovaskulær risiko for død i Norge.(26) I tillegg ble det justert for diabetes og om pasienten hadde førstegradsslektninger med prematur hjertekarsykdom, henholdsvis før 55 og 65 år hos mannlige og kvinnelige slektninger.

#### 2.4 Troponinmåling

Hs-cTnT ble målt i rutineblodprøven tatt ved innleggelse før CTKA og IKA. Metoden for å måle hs-cTnT som benyttes ved UNN har en øvre 99-prosentil for friske individer på 14 ng/L. Den kjønnsespesifikke 99-prosentilen for friske individer er 9 ng/L for kvinner og 16 ng/L for menn. Deteksjonsgrensen for hs-cTnT var 3 ng/L og variasjonskoeffisienten var under 10 ved 13 ng/L. (Opplysninger fra produsent, Roche Diagnostics).

#### 2.5 Obstruktiv koronarsykdom

Obstruktiv koronarsykdom ble definert som  $\geq 50$  % stenose av diameteren til epikardielle arterier. Veggforandringer ble definert som 20-49 % stenose, og normale koronararterier ble definert som 0-19 %. Stenosegrad ble fastsatt av prosedyreutøvende kardiolog. Plakkbyrde er antall segmenter med minimum 20 % stenose.

Intervariabiliteten mellom kardiologene i fastsettelse av stenosegrad hadde et samsvar på 66% og en Kappa på 0,46, altså et moderat samsvar.(27) Det foreligger ikke data på intraobservervariabilitet.

## 2.6 Statistiske analyser

Pasientkarakteristika er oppgitt som prosent og antall for kategoriske variabler og som gjennomsnitt  $\pm$  standardavviket for kontinuerlige variabler. Troponinverdier under 3 ng/L er tilordnet verdi 2 ng/L i alle analysene basert på en antagelse om at troponinverdiene under deteksjonsgrensen også har en fallende kurve. Vi utførte univariable og multivariable logistiske regresjonsanalyser med obstruktiv koronarsykdom som avhengig variabel og hs-cTnT, alder, kjønn, kjent koronarsykdom, GFR og NORRISK som uavhengige variabler. Resultatene er presentert som odds ratio og areal under ROC (Receiver Operating Characteristics)-kurve (AUK). Goodness of fit var ikke signifikant. For plakkbyrde brukte vi kumulativ logistisk regresjonsanalyse. Positiv prediktiv verdi (PPV) og negativ prediktiv verdi (NPV) ble regnet ut med utgangspunkt i en detaljert report av sensitivitet og spesifisitet for alle mulige grenseverdier av hs-cTnT. Konfidensintervallene til sensitiviteten, spesifisiteten og til de prediktive verdiene ble regnet ut ved hjelp av VassarStats: Statistical Computation Web Site (<http://vassarstats.net>) sin kalkulator for sensitivitet, spesifisitet og prediktive verdier.(28) Alle andre analyser er gjennomført i STATA versjon 14.1 (Stata Corporation, College Station, TX, USA). Statistisk signifikans er satt som p-verdi  $< 0,05$ .

## 2.7 Arbeidsprosessen

Jeg går forskerlinja med professor Henrik Schirmer som veileder. Forskerlinjeprosjektet mitt er "Kan behovet for angiografi hos pasienter med ustabil angina kan avklares non-invasivt?" der jeg ved symptompresentasjon og -utvikling, klinisk undersøkelse, arbeids-EKG og etablerte scoringssystemer som GRACE og NORRISK forsøker i predikere hvem som har obstruktiv koronarsykdom. Femteårsoppgaven min omhandler også hvordan det kan gjøres en bedre forhåndsseleksjon av pasienter før angiografi, men hos elektive pasienter og med utgangspunkt i troponinverdier. Ustabil angina kan ikke klinisk skilles fra hjerteinfarkt og blir derfor i retningslinjer for behandling og i forskning gruppert sammen med hjerteinfarkt. Oppgavene er derfor basert på ulike guidelines med til dels ulik referanselitteratur, bruker ulike datasett og forskjellige typer variabler.

Jeg har kunnet dra stor gjensidig nytte av å skrive femteårsoppgave og forskerlinjeoppgave samtidig. Fra forskerlinja behersket jeg allerede statistikkprogrammet STATA og jeg har tatt kurs i logistisk regresjonsanalyse. Videre hadde jeg også en generell oversikt over temaet, lest mange artikler, gått på kurs i litteratursøk og Endnote. Dette gjorde at jeg i arbeidet med femteårsoppgaven min har vært langt mer systematisk og effektiv både med litteratursøk, sette meg inn i litteraturen og gjennomføre analysene.

Jeg brukte to uker på å utarbeide prosjektprotokollen. Jeg fortsatte å sette meg ytterligere inn i temaet og lese artikler i fire uker. Deretter brukte jeg én uke på å skrive introduksjonen. Under veiledning fra Henrik Schirmer utarbeidet vi en skisse over tabellene og figurene jeg ville ha med i resultatdelen. Jeg brukte fire uker på å skrive metodedelen og analysere dataene og skrive resultatdelen. Videre la vi en plan for oppbygningen av diskusjonen. Dette brukte jeg tre uker på å utarbeide. Den siste uken ble brukt til gjennomlesning av struktur, innhold og språk i hele oppgaven samlet. Det er mye forskning innen dette feltet nå og mange av de refererte artikler innenfor temaet er derfor blitt publisert i 2016.



### 3 Resultater

Tabell 1 viser karakteristika av de 737 pasientene i studien vår. 91 % av pasientene ble henvist til elektiv koronar angiografi med stabil koronarsykdom. Vi fant obstruktiv koronarsykdom hos 38 % av kvinnene og 62 % av mennene. Pasientene med obstruktiv koronarsykdom var eldre, hadde høyere kolesterol, høyere blodtrykk, dårligere nyrefunksjon og oftere diabetes (Tabell 1). Hos de 40 % med tidligere kjent koronarsykdom hadde 75 % obstruktiv koronarsykdom, og av disse trengte 53 % revaskularisering. Hos de som fikk påvist obstruktiv koronarsykdom for første gang trengte 83 % revaskularisering.

Vi detekterte hs-cTnT hos 72 % av pasientene med en gjennomsnittlig verdi på 8,9 ng/L, og henholdsvis 11,2 ng/L og 6,2 ng/L hos de med og uten obstruktiv koronarsykdom. 50-prosentilen for hs-cTnT var 6,4 ng/L. Målingene var over 99-prosentilen for friske individer (14 ng/L) hos 16 % av pasientene, og av disse hadde 77 % obstruktiv koronarsykdom. Etter kjønnsespesifikke 99-prosentiler, hadde 19 % av kvinnene og 15 % av mennene hs-cTnT høyere enn henholdsvis 9 ng/L og 16 ng/L. 55 % av kvinnene og 85 % av mennene med cTnT over 99-prosentilen hadde obstruktiv koronarsykdom. (Resultater ikke vist).

Totalt hadde menn høyere nivå av hs-cTnT enn kvinner, der menn uten obstruktiv koronarsykdom ligger på samme nivå som kvinner med obstruktiv koronarsykdom. Hos de under 50 år var det ingen forskjell i hs-cTnT mellom de med eller uten obstruktiv koronarsykdom (Figur 1a). Ved kjent koronarsykdom så vi at pasientene mellom 50-70 år har høyere hs-cTnT enn pasientene i samme aldergruppe uten tidligere kjent koronarsykdom (Figur 1b og c).

Diagnostiske testkarakteristikker for forskjellige grenseverdier av hs-cTnT er vist i tabell 3 og 4. Hos menn med en grenseverdi for hs-cTnT på 9,8 ng/L hadde 35 % av mennene en positiv prediktiv verdi på 78 %. Den høyeste negative prediktive verdien er 80 % for obstruktiv koronarsykdom hos kvinner uten kjent koronarsykdom og med ikke-detekterbar troponinverdi. Dette gjaldt for 33 % av alle kvinnene. Videre oppnådde kvinner lavere PPV og menn lavere NPV (Tabell 3 og 4).

Sjansen for å ha obstruktiv koronarsykdom økte med 9 % per enhet stigning i hs-cTnT (odds ratio (OR) 1,09, 95 % konfidensintervall (KI) 1,06-1,12). I en multivariabel modell justert for alder, kjønn, tidligere kjent koronarsykdom og GFR øker fortsatt sjansen for obstruktiv koronarsykdom med 4 % per enhet stigning i hs-cTnT (Tabell 2). Hos menn er hs-cTnT justert for alder fortsatt sterkt assosiert med obstruktiv koronarsykdom (OR 1,06, 95 % KI 1,03-1,09), mens hos kvinner blir sammenhengen mellom hs-cTnT svekket og ikke lengre signifikant når man justerer for alder (OR 1,03, 95 % KI 0,99-1,07). Arealet under kurven (AUK) for hs-cTnT er 0,67 (95 % KI 0,62-0,70). AUK for alder alene er 0,63 (95 % KI 0,59-0,67) og kombinert med hs-cTnT øker AUK til 0,68 (0,64-0,72) p-verdi <0,001 (Figur 2).

Assosiasjonen mellom obstruktiv koronarsykdom og hs-cTnT har en OR på 1,09 (se over) og en pseudo R<sup>2</sup>-verdi på 0,057. Assosiasjonen mellom plakkbyrde og hs-cTnT har en OR 1,02 (95 % KI 1,01-1,04) og en pseudo R<sup>2</sup>-verdi på 0,005. Vi tok ut de med obstruktiv koronarsykdom, og fant at antall segmenter med 20-49 % stenose ikke var signifikant assosiert med hs-cTnT (OR 1,03, 95 % KI 0,99-1,06) og at pseudo-R<sup>2</sup>-verdi falt ytterligere til 0,003. Denne utviklingen så vi også hos pasientene uten tidligere kjent koronarsykdom (Resultater ikke vist).

Hos pasienter med obstruktiv koronarsykdom fant vi ingen sammenheng mellom hs-cTnT og revaskulariseringsbehov (OR 1,00, 95 % KI 0,98-1,01) eller med stenose i hovedstammen, proksimale LAD, eller trekarssykdom (OR 1,01, 95 % KI 0,99-1,02) (Resultater ikke vist).

## 4 Diskusjon

I vår prospektive studie av 737 pasienter henvist til elektiv IKA har høy-sensitiv troponin T en signifikant prediksjonsevne for obstruktiv koronarsykdom, også etter vi justerte for alder, kjønn, nyrefunksjon og kjent koronarsykdom. I undergruppeanalyser så vi at assosiasjonen var sterkest hos menn, og ble ikke-signifikant hos kvinner når vi justerte for alder. Hos aldersgruppen under 50 år kunne ikke hs-cTnT brukes til å predikere obstruktiv koronarsykdom.

### 4.1 Distribusjon av hs-cTnT

Omland et al. undersøkte 3593 pasienter med påvist stabil koronarsykdom og fant en gjennomsnittlig verdi av hs-cTnT på 6 ng/L og at 11 % av pasientene hadde verdier over 99-prosentilen for friske individer.(9) Vi rapporterte høyere verdier, med et gjennomsnitt på 9 ng/L og 16 % av pasientene over 99-prosentilen. Alder og nyrefunksjon var tilsvarende i studiene og forklarer ikke forskjellen (63,6 versus 63,5 år og eGFR 80 versus 81 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Videre har vårt utvalg en høyere andel kvinner (19 % versus 35 %) og 27 % med normale koronararterier, mens Omland et al. kun inkluderte pasienter som enten fikk påvist obstruktiv koronarsykdom, hadde gjennomgått hjerteinfarkt eller tidligere fått utført revaskularisering. Dette skulle tilsi at Omland et al. fant høyere av hs-cTnT enn vi. Derimot hadde deltakerne i deres studie lavere systolisk blodtrykk (134 versus 145 mmHg) og mindre hypertensjon (62 % versus 81 %) og pasienter med hjertesvikt ble ekskludert, mens vi har 7 % med hjertesvikt og dette kan forklare at vi fant høyere verdier av hs-cTnT i vårt utvalg.(9, 12, 29) I en mindre studie med 215 pasienter med mistenkt obstruktiv koronarsykdom var gjennomsnittlig verdi av hs-cTnT 11,6 ng/L. Pasientene hadde ikke tidligere kjent koronarsykdom eller hjertesvikt, lavere blodtrykk, lavere kreatinin og hadde lik kjønnsfordeling, men høyere alder på 69,2 år.(16) En annen studie med 615 deltakere med mistenkt obstruktiv koronarsykdom og uten gjennomgått ustabil angina eller hjerteinfarkt hadde en medianverdi av hs-cTnT på 4,5 ng/L, mens vi har en median på 6,4 ng/L. Studiedeltakerne i denne studien var yngre og mindre koronarsyke, men hadde lik kjønnsfordeling og nyrefunksjon som våre deltakere.(15)

## 4.2 Assosiasjonen mellom hs-cTnT og obstruktiv koronarsykdom

Til vår kjennskap er det ikke gjort tilsvarende studier som bruker gullstandard IKA til å fastsette obstruktiv koronarsykdom ( $\geq 50$  % stenose). Én studie fant at sjansen for å ha over 50 % stenose på CTKA økte 12 % per enhet stigning av hs-cTnT i en signifikant univariabel logistisk regresjonsmodell.(16) I vår studie var tilsvarende stigning 9 % per enhet hs-cTnT. Andre studier fant at hs-cTnT og koronarsykdom ( $>20$  % stenose) på CTKA hadde et areal under kurven på 0,64,(15) og hs-cTnT og obstruktiv koronarsykdom hadde et AUK på 0,63.(13) Vi fant at AUK på 0,67 for hs-cTnT og obstruktiv koronarsykdom. CTKA sammenlignet med IKA vil ha en høy falsk positiv rate og overestimere andel med obstruktiv koronarsykdom og dermed underestimere sammenhengen mellom hs-cTnT og obstruktiv koronarsykdom.(30, 31)

## 4.3 Klinisk implikasjon

Med 99-prosentilene for menn og kvinner som grenseverdi for hs-cTnT, henholdsvis 16 ng/L og 9 ng/L, var PPV 85 % for menn og 55 % hos kvinner. 15 % av menn og 19 % av kvinnene hadde troponinverdier over 99-prosentilene. Den høyeste NPV var 80 % hos kvinner uten tidligere kjent koronarsykdom og med hs-cTnT under 3 ng/L. Dette gjaldt 33 % av kvinnene. Hos menn oppnådde vi en NPV rundt 65 % for menn uten tidligere kjent koronarsykdom. I en annen studie fant de ved en cut-off-verdi på 12,6 ng/mL at NPV var 84 %. Pasientene i studien var henvist til utredning av koronarsykdom med CTKA og hadde ikke tidligere kjent koronarsykdom.(13) For at hs-cTnT skal kunne brukes til å forhåndseleksjon av hvilke elektive pasienter vi tar til IKA må vi ha en NPV på over 90 %, helst over 95 %. Fordi UNN Tromsø er den eneste som utfører IKA i Nord-Norge er studien vår representativ for pasientene som hevises til elektiv IKA ved UNN.

## 4.4 Mekanismene bak troponinutslipp til blodet

Årsaken til at troponin frigjøres til blodet hos pasienter uten hjerteinfarkt er ikke kjent. Det har vært diskutert om det kan forårsakes av episoder med myokardiiskemi,(32) erosjon av myke plakk og påfølgende mikroembolisering som ikke gir opphavet til kliniske symptomer(13, 33) eller akkumulert skade og fibrosedannelse i hjertet.(9)

Ved fysisk anstrengelse stiger troponin prosentvis like mye hos de både med og uten påvist iskemi på ikke-invasiv myokardielle perfusjonsscanninger.(14) Hvis det var myokardiskemi som forårsaket frigjøringen av troponin til blodet er det nærliggende å forvente at troponinstigningen ville vært større hos de med påvist myokardiskemi.

Myke plakk har økt risiko for å rupturere å gi hjerteinfarkt.(34) For å undersøtte teorien om at troponin frigjøres ved erosjon av myke plakk og påfølgende mikroembolisering, skulle man dermed tenke at hs-cTnT i sterk grad var assosiert med risiko for å få hjerteinfarkt. I Omland et al. sin studie på pasienter med stabil koronarsykdom og Atherosclerosis Risk in Community-studien på en frisk middelaldrene befolkning fant de en sterk justert assosiasjon mellom hs-cTnT og risikoen for hjertesvikt og kardiovaskulær død. Derimot var sammenhengen mellom hs-cTnT og hjerteinfarkt mye svakere i begge studiene og ikke-signifikant hos Omland et al.(9, 12) Dette passer ikke inn med teorien om plakkerosjon og mikroembolisering.

I Dallas Heart Study så de på assosiasjonen mellom nivåer av hs-cTnT, kardielle fenotyper ved bruk av CTKA og MRI og prognose hos en frisk befolkning fra 30-65 år. De fant at venstre ventrikkelmasse og veggtykkelse og var sterkt assosiert med hs-cTnT, også i multivariable analyser. Calcium score som uttrykk for aterosklerose var ikke signifikant i multivariable analyser.(12) I MESA(Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)-studien er det vist med 10 års oppfølgingstid at venstre ventrikkehypertrofi er assosiert med med fibrose og at hypertensjon er assosiert med utviklingen av begge.(29) Sammen taler dette for at årsaken til at hs-cTnT frigjøres til blodet henger sammen med fibrose i hjertet.

Vår studie har vist at det er ingen forskjell mellom hs-cTnT mellom de med og uten obstruktiv koronarsykdom hos pasienter under 50 år. Dette taler i mot teorien om myokardiskemi fordi dette burde gi opphavet til forhøyede verdier ved obstruktiv koronarsykdom i alle aldersgrupper. Riktignok nevner vi at funn av obstruktiv koronarsykdom ikke er synonymt med myokardiskemi og vi har et lite utvalg i aldersgruppen under 50 år. Videre fant vi at assosiasjonen var sterkest for obstruktiv koronarsykdom, svakere for plakkbyrde og ikke-signifikant for plakkbyrde hos de uten obstruktiv koronarsykdom. Om troponinutslippet hovedsakelig er avhengig av komposisjonen til plakkene, kan det tenkes at ikke assosiasjonen ikke ville svekket seg

for plakkbyrde. Hypotesen om at økte nivåer av hs-cTnT skyldes økt fibrose i hjertet stemmer overens med våre funn, der hs-cTnT steg med aldersgruppene, men mindre mellom de to eldste gruppene hos de med allerede kjent koronarsykdom og dermed en tidligere påbegynt skadeprosess i hjertet, og er lik hos de med og uten obstruktiv koronarsykdom under 50 år.

#### 4.5 Feilkilder

Det er kun et moderat samsvar i intervariabiliteten i fastsettelse av stenosegrad og lave troponinverdier. Dette er en svakhet ved mindre utvalgsstørrelser som her, særlig i subgruppeanalysene våre. Videre var den nedre grensen for hs-cTnT 3 ng/L. En lavere nedre grense kunne ha bidratt til å gi en bedre spredning. Til dette er hs-cTnI bedre egnet, men det var ikke implementert i rutinemålingene ved UNN som vi benyttet oss av i denne studien. Det indikeres også nå i flere studier at hos andre pasienter enn ved hjerteinfarkt, så er cTnI og cTnT mål på forskjellige prosesser.(35)

## 5 Konklusjon

Hs-cTnT er signifikant assosiert med obstruktiv koronarsykdom på IKA, men er lite egnet til å skille pasienter med obstruktiv koronarsykdom og behov for revaskularisering fra dem uten på grunn av lav negativ prediktiv verdi og lavt areal under kurven. Videre støtter våre funn hypotesen om at hs-cTnT er et mål på fibrose i hjertet, og ikke iskemi.

## 6 Referanser

1. Norsk register for invasiv kardiologi: Nasjonalt servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre, 2015.  
<https://www.kvalitetsregistre.no/registers/484/resultater> (8.5.2016)
2. Folkemengde og kvartalsvis befolkningsendringar: Statistisk sentralbyrå, 2015.  
<http://www.ssb.no/218463/folkemengde-og-kvartalsvis-befolkningsendringar.heile-landet-fylke-og-kommunar> (5.8.2016)
3. Årsrapport for 2014 med plan for forbedringstiltak: Norsk register for invasiv kardiologi (NORIC), 2014.  
[https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/http://www.kvalitetsregistre.no/getfile.php/Norsk/Bilder/Offentliggi-C3-B8ring-2015/-C3-rsrapport-2014\\_NORIC.pdf](https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/http://www.kvalitetsregistre.no/getfile.php/Norsk/Bilder/Offentliggi-C3-B8ring-2015/-C3-rsrapport-2014_NORIC.pdf) (8.5.2016)
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9: 620-33.
5. Aakre KM, Rotevatn S, Hagve T-A, et al. Nasjonale anbefalinger for tolkning av troponinverdier ved diagnostikk av akutt hjerteinfarkt. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2013; 133.
6. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 146-50.
7. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139-47.
8. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, 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: 1342-9.
9. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2538-47.
10. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 2011; 123: 1367-76.

11. Hsieh BPC, Rogers AM, Na B, et al. Prevalence and prognostic significance of incidental cardiac troponin T elevation in ambulatory patients with stable coronary artery disease: Data from The Heart and Soul Study. *American Heart Journal* 2009; 158: 673-79.
12. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *Jama* 2010; 304: 2503-12.
13. Korosoglou G, Lehrke S, Mueller D, et al. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque. *Heart* 2011; 97: 823-31.
14. Lee G, Twerenbold R, Tanglay Y, et al. Clinical benefit of high-sensitivity cardiac troponin I in the detection of exercise-induced myocardial ischemia. *Am Heart J* 2016; 173: 8-17.
15. Laufer EM, Mingels AM, Winkens MH, et al. The extent of coronary atherosclerosis is associated with increasing circulating levels of high sensitive cardiac troponin T. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1269-75.
16. Kitagawa N, Okada H, Tanaka M, et al. High-sensitivity cardiac troponin T is associated with coronary artery calcification. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2015; 9: 209-14.
17. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46: 517-92.
18. Emond M, Mock MB, Davis KB, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994; 90: 2645-57.
19. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012; 33: 734-44.
20. N OF, Timmis A, Henderson R, et al. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Bmj* 2011; 343: d4147.



21. Stone GW, Hochman JS, Williams DO, et al. Medical Therapy With Versus Without Revascularization in Stable Patients With Moderate and Severe Ischemia: The Case for Community Equipoise. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 81-99.
22. Yusuf S, Zucker D, Passamani E, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *The Lancet* 1994; 344: 563-70.
23. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 1988; 78: 1-9.
24. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949-3003.
25. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010; 362: 886-95.
26. Selmer R, Lindman AS, Tverdal A, et al. [Model for estimation of cardiovascular risk in Norway]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2008; 128: 286-90.
27. Steigen TK, Claudio C, Abbott D, et al. Angiographic core laboratory reproducibility analyses: implications for planning clinical trials using coronary angiography and left ventriculography end-points. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008; 24: 453-62.
28. Julious SA. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods by Robert G. Newcombe, *Statistics in Medicine* 1998; 17:857-872. *Stat Med* 2005; 24: 3383-4.
29. Ambale Venkatesh B, Volpe GJ, Donekal S, et al. Association of longitudinal changes in left ventricular structure and function with myocardial fibrosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis study. *Hypertension* 2014; 64: 508-15.
30. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1724-32.

31. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008; 359: 2324-36.
32. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur Heart J* 2009; 30: 162-9.
33. Oemrawsingh RM, Cheng JM, Garcia-Garcia HM, et al. High-sensitivity Troponin T in relation to coronary plaque characteristics in patients with stable coronary artery disease; results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis* 2016; 247: 135-41.
34. Roffi M, Patrono C, Collet JP, 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* 2016; 37: 267-315.
35. Smedsrud MK, Gravning J, Omland T, et al. Sensitive cardiac troponins and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable coronary artery disease: correlation with left ventricular function as assessed by myocardial strain. *International Journal of Cardiovascular Imaging* 2015; 31: 967-73.

## 7 Tabeller

Tabell 1. Karakteristika av pasienter med og uten stenose; elektive pasienter henvist til koronar angiografi ved Universitetssykehuset i Nord-Norge i 2012.

	Ingen obstruktiv koronarsykdom (47 %, n=345)	Obstruktiv koronarsykdom (53 %, n=392)
Alder (år), M±SD	61±11	66±10
Menn, %	54	76
Kroppsmasseindeks (kg/m <sup>2</sup> ), M±SD	28±5	28±4
Kreatinin (µmol/L), M±SD	73±15	80±17
GFR <60, %	3,0	7,6
Systolisk blodtrykk (mmHg), M±SD	143±20	147±21
Diastolisk blodtrykk (mmHg), M±SD	88±12	87±11
Hypertensjon*, %	72	89
Hyperkolestrolemi†, %	70	90
Røyker, %	19	17
Tidligere røyker, %	51	60
Ikke-røyker, %	30	24
Kjent diabetes‡, %	35	65
Kjent hjertsvikt, %	5	8
Kjent koronarsykdom, %	21	57
Tidligere hjerteinfarkt, %	13	34
Tidligere PCI, %	18	40
Tidligere CABG, %	1	21
NORRISK§, % risiko	41	68

GFR, glomerulær filtrasjonshastighet; PCI, perkutan koronar intervensjon; CABG, koronar bypassoperasjon. \*Hypertensjon oppgitt i journal eller bruk av antihypertensive legemidler. †Totalkolesterol ≥ 6,5 mmol/L eller bruk av statiner. ‡Diabetes oppgitt i journal eller HbA1c ≥ 6,5 %. §10-års risiko for kardiovaskulær død.

Tabell 2. Odds ratioer (OR) for obstruktiv koronarsykdom i en univariabel og multivariabel modell; elektive pasienter henvist til koronar angiografi ved Universitetssykehuset i Nord-Norge i 2012.

	Univariabel modell		Multivariabel modell	
	OR (95% KI)	P-verdi	OR (95% KI)	P-verdi
Hs-cTnT	1,09 (1,06-1,12)	<0,001	1,04 (1,01-1,07)	0,004
< 3 ng/L	Ref.		Ref.	
3-5 ng/L	1,15 (0,69-1,91)	0,588	1,06 (0,60-1,85)	0,848
5-10 ng/L	1,69 (1,16-2,46)	0,006	1,11 (0,73-1,69)	0,626
10-14 ng/L	3,47 (2,08-5,80)	0,000	1,86 (1,05-3,29)	0,034
14-30 ng/L	4,96 (2,82-8,72)	<0,001	2,04 (1,07-3,87)	0,030
> 30 ng/L	7,26 (2,02-26,1)	0,002	2,43 (0,61-9,61)	0,204
Alder	1,05 (1,03-1,07)	<0,001	1,03 (1,01-1,05)	<0,001
Kjønn	0,38 (0,27-0,51)	<0,001	0,48 (0,33-0,68)	<0,001
Kjent koronar- sykdom	4,97 (3,58-6,89)	<0,001	3,74 (2,66-5,27)	<0,001
GFR	0,99 (0,98-1,00)	0,011	1,00 (0,04-1,27)	0,462
Areal under kurven			0,76	

KI, konfidensintervall; hs-cTnT, høysensitiv hjertespesifikk troponin T; GFR, glomerulær filtrasjonshastighet.

Tabell 3. Målværdier for sensitivitet for å finne den høyeste negative prediktive verdien (NPV) til høysensitiv troponin T (hs-cTnT).

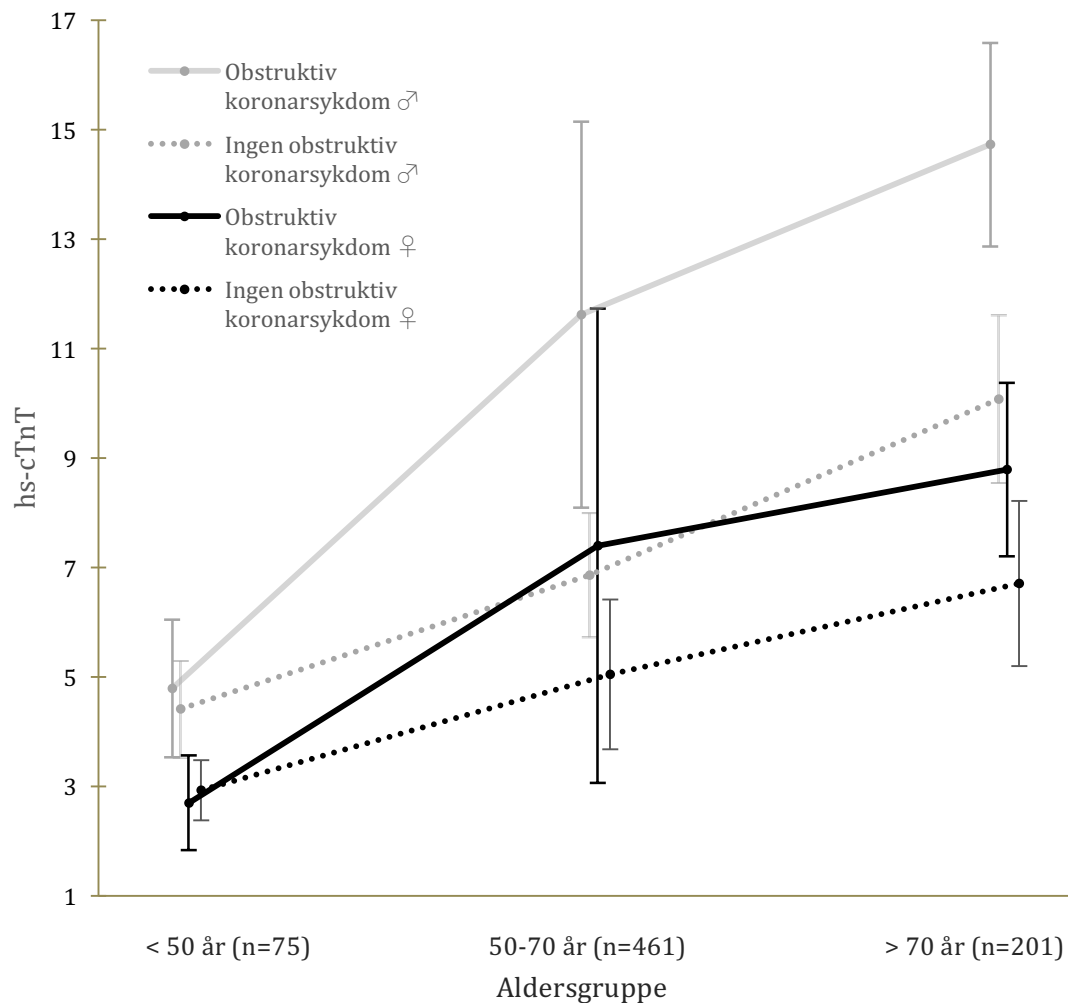
Målværdi for sensitivitet	Grenseverdi (ng/L)	Pasienter med kriteriet, % (n)	Spesifisitet, %	NPV, %
Menn, totalt (n=481)				
70	≤ 5,8	37 (178)	48	50 (42-58)
80	≤ 4,0	25 (121)	33	50 (41-60)
Menn, uten kjent koronarsykdom				
70	≤ 5,5	21 (102)	51	67 (57-76)
80	≤ 3,7	15 (73)	37	67 (55-77)
Kvinner, totalt (n=256)				
65	≤ 3,9	54 (137)	53	71 (62-79)
70	≤ 3,3	58 (148)	49	72 (63-80)
Kvinner, uten kjent koronarsykdom				
60	< 4,0	36 (92)	55	79 (70-87)
66	≤ 3,0	33 (84)	48	80 (69-87)

Tabell 4. Målværdier for spesifisitet for å finne den høyeste positive prediktive verdien (PPV) til høy-sensitiv hjertespesifikk troponin T (hs-cTnT).

Målværdi for spesifisitet	Grenseverdi (ng/L)	Pasienter med kriteriet, % (n)	Sensitivitet, % (95 % KI)	PPV, % (95 % KI)
Menn (n=481)				
70	> 8,6	43 (207)	51	73 (67-79)
80	≥ 9,8	35 (169)	44	78 (70-83)
90	> 17	14 (66)	20	88 (77-94)
Kvinner (n=256)				
70	≥ 5,8	38 (96)	50	50 (40-60)
80	≥ 7,5	28 (71)	42	56 (44-70)
90	> 12	8 (20)	14	65 (41-84)

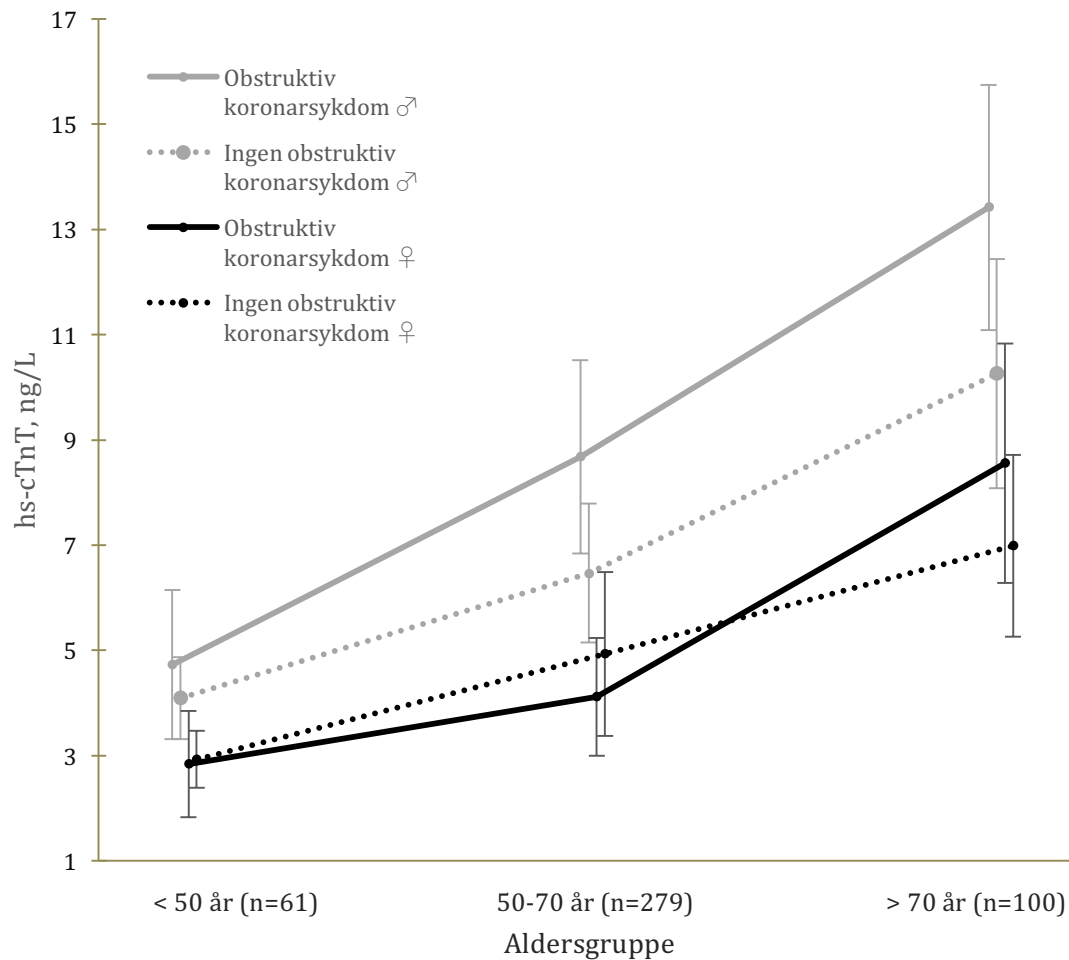
## 8 Figurer

Figur 1a. Gjennomsnittlig høysensitiv troponin (hs-cTnT) med 95 % konfidensintervall som feilfelt hos kvinner og menn med og uten obstruktiv koronarsykdom i tre aldersgrupper. Totalt (n=737).



Obstruktiv koronarsykdom ♂	28 % (21)	38 % (176)	49 % (99)
Ingen obstruktiv koronarsykdom ♂	36 % (27)	28 % (129)	4 % (29)
Obstruktiv koronarsykdom ♀	8 % (6)	11 % (50)	20 % (40)
Ingen obstruktiv koronarsykdom ♀	28 % (21)	23 % (106)	16 % (33)

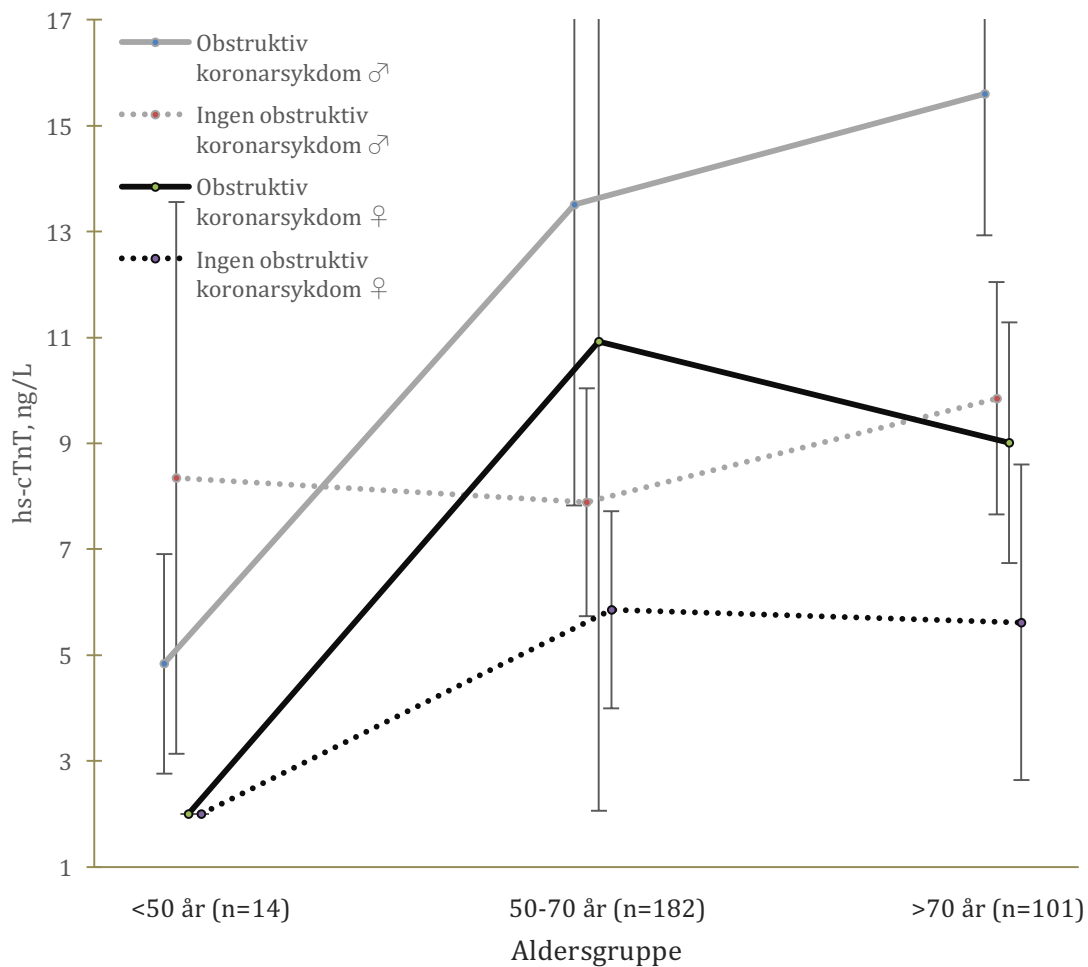
Figur 1b. Gjennomsnittlig høysensitiv troponin (hs-cTnT) med 95 % konfidensintervall feilfelt hos kvinner og menn med og uten obstruktiv koronarsykdom i tre aldersgrupper. Pasienter uten kjent koronarsykdom (n=440).



Obstruktiv koronarsykdom ♂	16 % (10)	24 % (66)	42 % (42)
Ingen obstruktiv koronarsykdom ♂	41 % (25)	34 % (94)	14 % (14)
Obstruktiv koronarsykdom ♀	8 % (5)	9 % (26)	19 % (19)
Ingen obstruktiv koronarsykdom ♀	34 % (21)	33 % (93)	25 % (25)

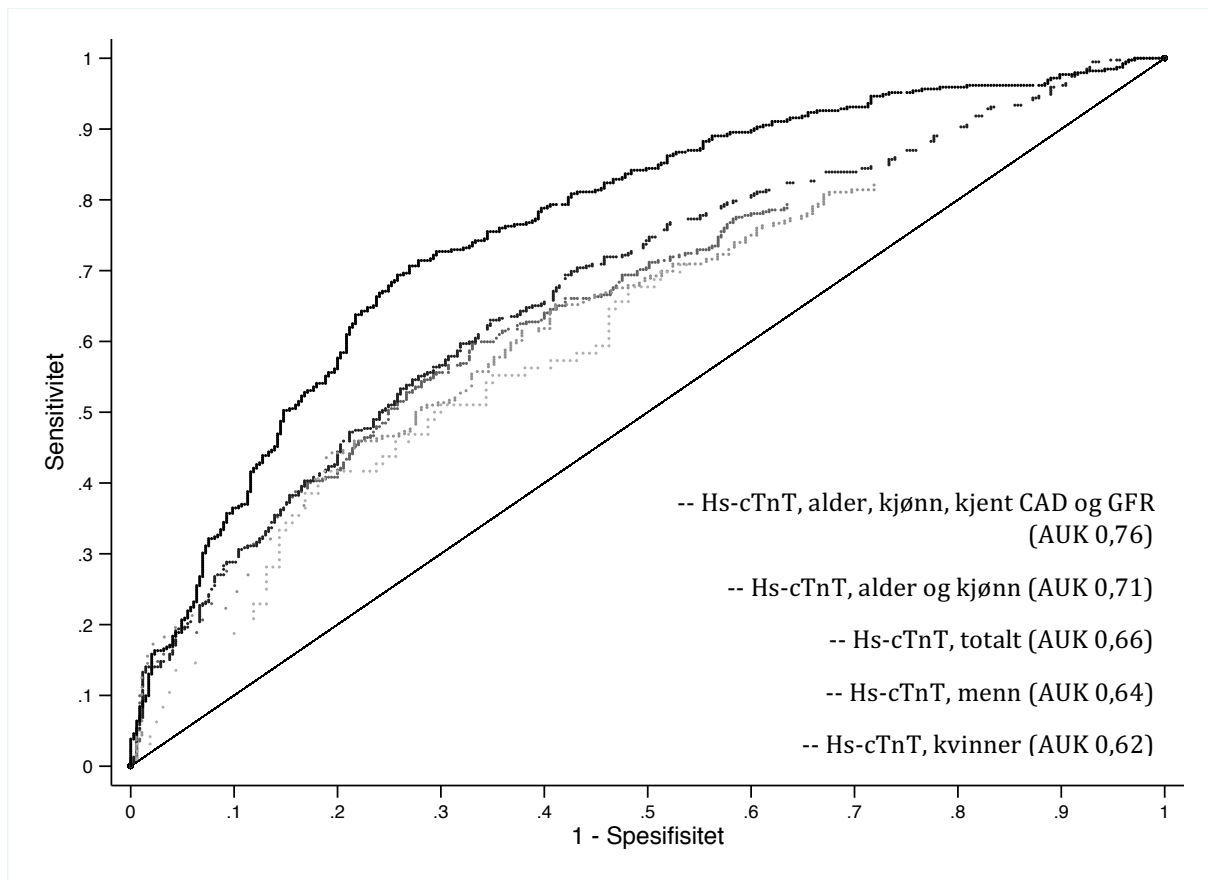


Figur 1c. Gjennomsnittlig høysensitiv troponin (hs-cTnT) med 95 % konfidensintervall feilfelt hos kvinner og menn med og uten obstruktiv koronarsykdom i tre aldersgrupper. Pasienter med kjent koronarsykdom (n=297).



Obstruktiv koronarsykdom ♂	79 % (11)	60 % (110)	56 % (57)
Ingen obstruktiv koronarsykdom ♂	14 % (2)	19 % (35)	15 % (15)
Obstruktiv koronarsykdom ♀	7 % (1)	13 % (24)	21 % (21)
Ingen obstruktiv koronarsykdom ♀	(0)	7 % (13)	8 % (8)

Figur 2. Areal under kurven (AUK) for multivariable og univarible modeller for obstruktiv koronarsykdom.



CAD, koronarsykdom; GFR, glomerulær filtrasjonshastighet.