



KARDIAL TROPONIN I/ (cTnI)

Tiltænkt anvendelse

i-STAT® cTnI-testen (kardialt troponin I) er en *in vitro*-test til kvantitativ måling af kardialt troponin I (cTnI) i fuldblood eller plasma. Målinger af kardial troponin I anvendes ved diagnosticering og behandling af myokardieinfarkt og som en hjælp i risikostratificeringen hos patienter med akutte koronarsyndromer med hensyn til deres relative risiko for mortalitet.

Metodeforklaring

i-STAT cTnI-testkassetten anvender en enzytbundet immunosorbant analysemetode (ELISA) med to steder. Antistoffer, der er specifikke for kardial troponin 1 (cTnI), er placeret på en elektrokemisk sensor, der er fremstillet på en silikonechip. Desuden er der et andet sted på silikonesensorchippen placeret et antistof/alkalisk fosfataseenzym konjugeret specifikt til en separat del af cTnI-molekylet. Fuldblods- eller plasma prøven bringes i kontakt med sensorerne, så enzymkonjugatet kan opløses i prøven. cTnI'en i prøven mærkes med alkalifosfatase og samles på den elektrokemiske sensors overflade under en inkubationsperiode på ca. syv minutter. Prøven og overskydende enzymkonjugat skylles af sensorerne. I skyllevæsken er der et substrat til alkalifosfataseenzymet. Enzymet, der er bundet til antistof/antigen/antistof-sandwichen, spalter substratet og frigør et elektronisk detekterbart produkt. Den elektrokemiske (amperometriske) sensor måler dette enzymprodukt, som er proportionalt med koncentrationen af cTnI i prøven.

Indhold

Hver i-STAT cTnI-kassette indeholder en prøveindgang, sensorer til påvisning af cTnI som beskrevet ovenfor samt alle nødvendige reagenser til udførelsen af testen. Kassetten indeholder en buffer og konserveringsmidler. En liste med reaktive bestanddele vises nedenfor:

Reaktive bestanddele	Biologisk kilde	Minimumsmængde
Konjugeret antistof og alkalisk fosfatase	Caprin IgG : Bovin tarm	0,003 µg
IgG	Caprin IgG : Murin IgG	8µg : 8 µg
Natriumaminophenylfosfat	Ikke relevant	0,9 mg
Heparin	Svinetarm	0,45 IU
IgM	Murin IgM	0,3 µg

Metrologisk påviselighed

i-STAT System-testen for kardial troponin-I (cTnI) måler koncentrationsmængden af kardial troponin-I i plasma eller plasmafraktionen af fuldblod (måleenhed ng mL⁻¹) til *in vitro*diagnostisk anvendelse. Værdier for kardial troponin-I tildelt til i-STAT's kontroller og kalibreringsverifikationsmaterialer kan henføres til i-STAT's arbejdskalibrator, der er udarbejdet på basis af human kardial troponin-ITC-kompleks (Hy-Test Ltd., Turku, Finland, katalognr. 8T62). i-STAT System-kontroller og kalibreringsverificeringsmaterialer er udelukkende valideret til anvendelse sammen med i-STAT System, og tildelte værdier kan ikke med sikkerhed benyttes sammen med andre metoder. Yderligere oplysninger om metrologisk påviselighed kan fås fra Abbott Point of Care Inc.

Rapporterbart område

i-STAT cTnI-testen rapporterer 0,00 til 50,00 ng/mL (µg/L). Prøver, der ligger over det rapporterbare område, medfører ">50.00 ng/mL" på analysatorens display. Præstationskarakteristika for i-STAT cTnI-målingerne er ikke bestemt for cTnI-værdier over 35,00 ng/ml (µg/L).

Referenceområde

Fuldblods- og plasmaprøver fra 162 tilsyneladende raske donorer blev analyseret to gange ved hjælp af 3 forskellige lots af i-STAT cTnI-kassetter. Resultatområdet på 0 til 97,5 % lå fra 0,00 ng/mL (µg/L) til 0,03 ng/mL (µg/L). Resultatområdet på 0 til 99 % lå fra 0,00 ng/mL (µg/L) til 0,08 ng/mL (µg/L).

Bemærk: Hver enkelt institution skal fastlægge sit eget referenceområde ved hjælp af i-STAT cTnI-analysen.

Klinisk signifikans

Biokemiske markører, herunder cTnI, er nyttige ved diagnosticering af myokardieinfarkt og risikostratificering, der kan være en hjælp til at vælge behandlingsmuligheder.

For at opnå den optimale diagnostiske nytte skal en kardial markør være specifik for kardielt væv, frigøres hurtigt i blodbanen med et direkte proportionelt forhold mellem omfanget af den myokardielle skade og det målte niveau af markøren og forblive i blodet tilstrækkelig længe til, at den kan give et passende diagnostisk tidsvindue.¹ De kardielt specifikke troponiner, troponin I (cTnI) og troponin T (cTnT), betragtes som de valgte biokemiske markører til evaluering af akutte koronarsyndromer (ACS) såsom myokardieinfarkt med og uden ST-stigning og ustabil angina.^{2,3} Forhøjede niveauer af kardielt specifikke troponiner videregiver prognostiske oplysninger ud over oplysningerne fra patienternes kliniske tegn og symptomer, det aktuelle EKG og øvelsestest for præ-udtømning.¹ Antman et al. rapporterede, at patienter med forhøjede niveauer af cTnI statistisk set havde en betydeligt øget dødelighed ($p < 0,001$).⁴ Andre undersøgelser viser stigninger for andre ikke-dødelige kardielle hændelser såsom ikke-dødelige myokardieinfarkt, kongestiv hjerteinsufficiens og kritisk revaskularisation med stigende niveauer af cTnI.^{5,6,7}

Muligheden for at måle cTnI ved lave koncentrationer tillader, at terapeutisk intervention kan tages i betragtning ved enhver stigning over det normale område. Patienter, der ikke viser nogen forhøjelse af ST på deres EKG, men som har selv en minimal forhøjelse af cTnI eller cTnT, kan få en bedre behandling ved hjælp af visse lægemidler, f.eks. GP IIb/IIIa-inhibitorer eller heparin med lav molekylvægt.^{8,9,10}

En global ekspertgruppe under fællesledelse af European Society of Cardiology (ESC), American College of Cardiology Foundation (ACCF), American Heart Association (AHA) og World Heart Federation (WHF) videreudviklede tidligere kriterier for myokardieinfarkt med en universel definition af myokardieinfarkt, der understøtter brugen af cTnI som en foretrukken biomarkør for myokardiel skade. Ifølge denne arbejdsgruppe defineres myokardieinfarkt universelt som en typisk stigning og et gradvist fald i de kardielle biomarkører (fortrinsvis troponin) med mindst én værdi over den øvre referencegrænses 99. percentil tillige med tegn på myokardiel iskæmi med mindst en af følgende: iskæmiske symptomer, patologiske Q-bølger på elektrokardiogram (EKG), iskæmiske EKG-forandringer eller billeder, der viser tegn på nyt tab af levedygtigt myokardium eller ny, regional abnormalitet i vægbevægelsen.² En forhøjet troponinværdi alene er ikke tilstrækkelig til at stille en diagnose om myokardieinfarkt. I stedet bør patientens kliniske data

(anamnese, fysisk undersøgelse) og EKG anvendes sammen med troponin i den diagnostiske evaluering af formodet myokardieinfarkt.³ En seriel prøvetagningsprotokol anbefales for at lette identifikationen af midlertidige ændringer i troponinniveauer, der er karakteristiske for myokardieinfarkt.^{2,3,11}

Da cTnI ikke utvetydigt detekteres med kommercielle analyser i prøver fra raske personer, er der en signifikant sandsynlighed for, at målinger ud over referenceområdet øvre grænse forbindes med iskæmi eller nekrose.¹² Denne sandsynlighed stiger, jo højere den målte koncentration af troponin er. Per definition vil resultater uden for referenceområdet ikke desto mindre optræde i en normal population af raske personer uden myokardiel nekrose, dvs. et resultat over den 99. percentil er ikke en absolut bekræftelse af tilstedeværelsen af troponin. Hver institution skal fastsætte referenceområdet og de beslutningsniveauer, der er passende for en bestemt patientpopulation og klinisk praksis.

Akut myokardiel skade viser sig ved midlertidige ændringer i troponinniveauerne, mens konstante forhøjelser af troponin kan være tegn på andre kroniske hjerte- eller ikke-hjertetilstande. Der er mange kliniske forhold, der kan føre til et forhøjet troponinniveau uden iskæmiske koronararterielidelser. Sådanne forhold omfatter stumpes traumer, myocarditis, kongestiv herteinsufficiens, venstreventrikulær hypertrofi osv.^{13,14} Disse kliniske forhold skal tages med under overvejelse, når resultaterne tolkes. Brugen af seriel prøvetagning med en ensartet troponinmetode gør det muligt at identificere midlertidige troponinændringer og giver yderligere oplysninger, som kan være til hjælp ved den kliniske diagnose for patienter, der har resultater med lave niveauer. Hvor der er uoverensstemmelser i de kliniske oplysninger, eller hvor diagnostiske kriterier ikke er fuldt ud opfyldt, skal der regnes med en mulighed for, at resultaterne kan være tvetydige – se Testbegrænsninger.

Præstationskarakteristika

Præcisionsdata blev indsamlet flere steder på følgende måder: Duplikater af hver kontrol blev målt dagligt i en periode på 20 dage, hvilket betød, at der blev foretaget 40 gentagelsesmålinger. Gennemsnitsstatistikken vises herunder.

Metodesammenligningsdataene blev indsamlet ved hjælp af CLSI-retningslinjen EP9-A2.¹⁵ Venøse blodprøver blev opsamlet i hepariniserede lufttomme glas og analyseret to gange på i-STAT System. En del af prøven blev centrifugeret, og det separerede plasma blev analyseret dobbelt vha. den sammenlignende metode inden for 1 time efter prøvetagning.

Deming-regressionsanalyse¹⁶ blev udført på den første gentagelse af hver prøve. I metodesammenligningstabellen er n antallet af prøver i det første datasæt, Sxx og Syy refererer til unøjagtighedsestimater baseret på gentagelserne af henholdsvis de sammenlignende metoder og i-STAT metoderne. Sy.x er estimatets standardfejl, og r er korrelationskoefficienten.*

Metodesammenligninger varierer fra sted til sted på grund af forskelle i prøvehåndtering, kalibrering af sammenligningsmetode og andre stedspecifikke variable.

Undersøgelser af interferens blev baseret på CLSI-retningslinje EP7.¹⁷

*Den sædvanlige advarsel, der er relateret til brugen af regressionsanalyse, er opsummeret her som en påmindelse: For alle analytter gælder det, at "hvis dataene er i et begrænset område, er estimatet for regressionsparametrene relativt upræcist og kan være tendentiøst. Forudsigelser på baggrund af disse estimater kan derfor være ugyldige".¹³ Korrelationskoefficienten, r, kan bruges til at løse dette problem ved at fungere som en retningslinje til at vurdere tilstrækkeligheden af sammenligningsmetodens område. Som rettesnor kan dataområdet betragtes som tilstrækkeligt, hvis $r > 0,975$.

Præcisionsdata (ng/mL)

Kontrol	Gennemsnit	SD	% CV
Niveau 1	0,53	0,04	7,8
Niveau 2	2,17	0,18	8,5
Niveau 3	31,82	2,42	7,6

Metodesammenligning (ng/mL)

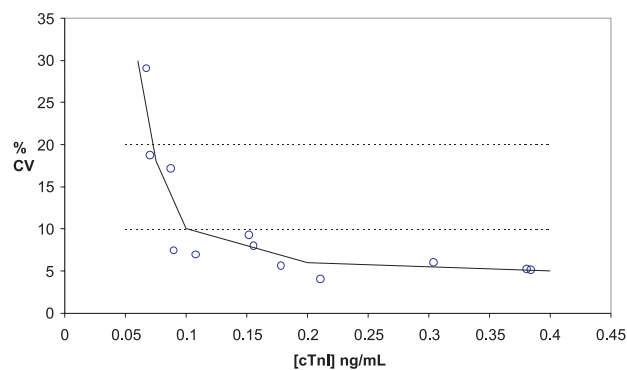
	Dade Behring Stratus® CS
n	189
Sxx	0,28
Syy	0,31
Hældningskoefficient	0,883
Int't	0,029
Sy.x	1,40
Xmin	0,00
Xmax	46,27
r	0,975

Analytisk og funktionel sensitivitet

cTnI-metodens analytiske sensitivitet er 0,02 ng/mL, hvilket er det laveste cTnI-niveau, der kan skelnes fra nul. Den analytiske sensitivitet defineres som koncentrationen ved to standardafvigelser fra en prøve på 0,00 ng/mL

Et andet karakteristika ved en analytisk måling er den funktionelle sensitivitet, som defineres som det cTnI-niveau, hvor målemetoden viser en bestemt variationskoefficient i procent (%CV). Estimer af cTnI-metodens funktionelle sensitivitet på 20 % og 10 % blev fastsat ud fra fuldblodsmålinger. cTnI-metodens funktionelle sensitivitet på 20 % og 10 % er på henholdsvis 0,07 ng/mL og 0,10 ng/mL (se grafen herunder).

Unøjagtighed ved i-STAT-metoden kontra cTnI-niveau



Analytisk specificitet

cTnI-metoden er specifik for kardial troponin I. Følgende muskelproteiner blev målt og fandtes at have en ubetydelig effekt på den målte cTnI.

Krydsreaktant	Koncentration	Krydsreaktivitetsprocent
Troponin C (kardial)	1000 ng/mL	<0,002%
Troponin T (kardial)	1000 ng/mL	0,65%
Troponin I (skelet)	1000 ng/mL	<0,002%
Troponin T (skelet)	1000 ng/mL	<0,002%

Restitution

Fortyndingslineariteten for i-STAT cTnI-analysen blev undersøgt med hepariniseret fuldblods- og plasmaprøver fra 3 forskellige donorer. For hver donor blev der anvendt den originale cTnI-negative prøve, og der blev forberedt en prøve tilsat cTnI. Denne proces gav tre cTnI-positive fuldblodsprøver, som derefter blev analyseret to gange for hver af de tre separate i-STAT cTnI-kassetelots. Disse fuldblodsprøver blev derefter fortyndet med samme mængde af det oprindelige fuldblod uden tilsætning og analyseret to gange. cTnI-restitution blev beregnet ud fra dataene herfra.

Plasmaen fra disse tre donorer blev kombineret i ens mængder og alle parvise kombinationer. Disse kombinationer blev derefter analyseret to gange for hver af de tre separate i-STAT cTnI-kassetelots. cTnI-restitution for hvert par blev beregnet ud fra gennemsnittet af de 6 resultater. Den procentvise restitution er angivet i tabellen herunder.

Fuldblod

Prøve	Koncentration	Fortyndet koncentration	% restitution
A	2,05	1,04	101%
B	6,31	3,14	100%
C	27,04	14,05	104%

Plasma

Prøve	Koncentration	Fortyndet koncentration	% restitution
A	2,41	-----	-----
B	7,50	-----	-----
C	29,35	-----	-----
A+B	-----	4,69	95%
B+C	-----	18,90	103%
A+C	-----	16,89	106%

Målebegrænsninger

Frekvensen af nedsatte resultater påvirkes af atmosfærisk tryk. Antallet af nedsatte resultater kan blive forøget i større højder (aftagende barometertryk) og kan blive vedvarende, hvis testning udføres mere end 2286 meter over havoverfladen. Hvis manglen på resultater ikke er acceptabel, anbefaler i-STAT at have en alternativ testmetode til rådighed.

Prøver fra patienter, der har været i nærheden af dyr, eller som har gennemgået terapeutiske eller diagnostiske procedurer med anvendelse af immunoglobuliner eller reagenter, der stammer fra immunoglobuliner, kan indeholde antistoffer, f.eks. HAMA eller andre heterofile antistoffer, som kan påvirke

immunoassay og give fejlagtige resultater.¹⁸⁻²⁴ Dannelsen af antistoffer med potentiel interferens som reaktion på bakterielle infektioner er rapporteret.¹⁶ Mens dette produkt indeholder reagenser, der minimerer effekten af disse interferencer, og KK-algoritmer, der er beregnet til at spore deres virkning, bør muligheden for interferens, der medfører fejlagtige resultater, vurderes nøje, i tilfælde hvor der er uoverensstemmelser i de kliniske oplysninger. Resultater fra i-STAT cTnI-analysen bør betragtes i sammenhæng med alle de tilgængelige kliniske oplysninger. Medicinske beslutninger bør ikke baseres på en enkelt i-STAT-måling.¹⁴

Kardial troponin viser sig muligvis ikke i blodbanen i 4-6 timer efter, at symptomer på myokardieinfarkt er begyndt. Derfor er et enkelt negativt resultat ikke nok til at udelukke myokardieinfarkt.¹¹

Resultaterne af forskellige troponinanalyser er generelt ikke sammenlignelige: CTnI og CTnT er forskellige molekyler, og resultaterne kan ikke udskiftes og ej heller sammenlignes. Desuden kan der observeres signifikant variation i absolut troponinværdier for en given patientprøve med forskellige analysemetoder.¹³

Delvist koagulerede prøver kan medføre forhøjede cTnI-resultater, der ligger over referenceområdet, og fejl i kvalitetskontrollkoder. Dette forhindres ved, at man efter udtagning af fuldblodsprøven i et hepariniseret prøveglas vender prøven forsigtigt om mindst 10 gange for at sikre en ensartet opløsning af heparinantikoagulansen.

Kraftigt hæmolyserede prøver kan medføre nedsat alkalifosfataseaktivitet, hvilket resulterer i nedsat detektering af cTnI, øgede analysebaggrunde og/eller fejl i kvalitetskontrollkoder.

Hæmatokritværdier i området 0 – 65 % PCV har vist sig ikke at påvirke resultater. Prøver med hæmatokritværdier over dette område har udvist større måleunøjagtighed og fejl i kvalitetskontrollkoder.

Analysatoren skal forblive på en jævn overflade med displayet opad under målingen. Hvis analysatoren bevæges under test, kan hyppigheden af undertrykte resultater eller kvalitetskontrollkoder øges. Enheden anses for at være placeret på en jævn overflade, når den benyttes, mens den sidder i Downloader/Recharger.

Interferenstest

Følgende stoffer fandtes ikke at have nogen virkning af betydning (under 10 %) på cTnI-metoden, da de blev tilsat en plasmapulje, der indeholdt ca. 2 ng/mL kardial troponin I, ved de angivne koncentrationer:

Forbindelse	Testniveau ($\mu\text{mol/L}$ med mindre andet er angivet)
Acetaminofen	1660
Allopurinol	294
Ascorbinsyre	227
Acetylsalicylsyre	3330
Atenolol	37,6
Koffein	308
Captopril	23
Chloramphenicol	155
Diclofenac	169
Digoxin	6,15
Dopamin	5,87
Enalaprilat	0,6
Erythromycin	81,6
Furosemid	181
Natriumheparin*	36 U/mL
Ibuprofen	2425
Isosorbiddinitrat	636
Methyldopa	71
Nikotin	6,2
Nifedipin	1,156
Phenytoin	198
Propranolol	7,71
Salicylsyre	4340
Theophyllin	222
Verapamil	4,4
Warfarin	64,9

*Heparin ved 90 U/mL fandtes at formindske cTnI-niveauet med ca. 20 %.

Referencer

1. Braunwald, E, *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). 2002. Available at: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1130417>.
2. Thygesen K, Alpert JS, White HD, *et al.* Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007; 116:2634-2653.
3. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, *et al.* ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation*. 2007;116:e148-e304.
4. 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. *NEJM* 1996, 335(18): 1342-1349.
5. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, *et al.* Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997, 95: 2053-2059.
6. Morrow DA, Rifai N, Tanasijevic MJ, *et al.* Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndromes: A thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIB substudy. *Clin Chem* 2000, 46(4): 453-460.
7. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, *et al.* Multimarker approach to risk stratification in non-ST-elevation acute coronary syndromes: Simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002, 105: 1760-1763.
8. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, *et al.* Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *NEJM* 2001, 344(25): 1879-1887.
9. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic MJ, *et al.* Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: A TIMI-IIB substudy. *JACC* 2000, 36: 1812-1817.
10. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, *et al.* Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels (CAPTURE Study Investigators). *NEJM* 1999, 340: 1623-1629.
11. Babuin and Jaffe. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *Can. Med. Assoc. J.* 2005; 173:1191.
12. Hickman *et al.* Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chem Acta* 2010; 411: 318-323.
13. See "Troponin: What Laboratorians Should know to Manage Elevated Results" at <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/TipsandArticlesonDeviceSafety/ucm109362.htm>.
14. Wu *et al.* NACB Standards of Laboratory Practice: Recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery disease. *Clin. Chem.* 1999; 45:1104.
15. CLSI. *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline – Second Edition*. CLSI document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.
16. P.J. Cornbleet and N. Gochman, "Incorrect Least-Squares Regression Coefficients in Method-Comparison Analysis," *Clinical Chemistry* 25:3, 432 (1979).
17. CLSI. *CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline*. CLSI document EP7-A [ISBN 1-56238-480-5]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Immunoassay Interference by Endogenous Antibodies; Proposed Guideline. CLSI document I/LA30-P (ISBN 1-56238-633-6) Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2007.

19. Bjerner et al. Immunometric Assay Interference: Incidence and Prevention. Clin. Chem. 2002; 48:613.
20. Kricka, Interferences in Immunoassays – Still a Threat. Clin. Chem. 2000; 46:1037.
21. Schroff et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. Cancer Res. 1985;45:879.
22. Primus et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. Clin Chem. 1988; 34:261.
23. Nahm et al. Heteroantibody: phantom of the immunoassay. Clin. Chem. 1990; 36:829.
24. Boscatto et al. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin. Chem. 1988; 34:27.

i-STAT er et registreret varemærke, der tilhører virksomhedsgruppen Abbott i forskellige jurisdiktioner.



Abbott Point of Care Inc.
Abbott Park, IL 60064 • USA



Emergo Europe
Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
The Netherlands



©2018 Abbott Point of Care Inc. All rights reserved. Printed in USA