



HJERTE-TROPONIN I/ (cTnI)

Bruksområde

i-STAT-testen for hjerte-troponin I (cTnI) er en *in vitro*-diagnostisk test for kvantitativ måling av hjerte-troponin I (cTnI) i fullblod eller plasma. Målinger av hjerte-troponin I brukes til diagnostisering og behandling av myokardinfarkt og som et hjelpemiddel i risikostratifiseringen av pasienter med akutte koronarsyndromer med hensyn til deres relative risiko for dødelighet.

Metodeforklaring

i-STAT cTnI-testkassetten bruker en ELISA-metode på to steder. Antistoffer som er spesifikke for humant hjerte-troponin I (cTnI), er plassert på en elektrokjemisk sensor fabrikkert på en silisiumbrikke. Et antistoff / alkalisk fosfatase-enzymkonjugat som er spesifikt for en separat del av cTnI-molekylet, er også avleiret et annet sted på sensorens silisiumbrikke. Fullblods- eller plasmaprøven bringes i kontakt med sensorene, som får enzymkonjugatet til å løse seg opp i prøven. cTnI i prøven blir merket med alkalisk fosfatase og fanges opp på overflaten av den elektrokjemiske sensoren i en inkuberingsperiode på ca. sju minutter. Prøven, samt overskytende enzymkonjugat, vaskes av sensorene. I vaskevæsken finnes det et substrat for det alkaliske fosfataseenzymet. Enzymet som er bundet til antistoff-/antigen-/antistoff-sandwichen, spalter substratet og frigjør et elektrokjemisk påvisbart produkt. Den elektrokjemiske (amperometriske) sensoren måler dette enzymproduktet, som er proporsjonalt med konsentrasjonen av cTnI i prøven.

Innhold

Hver i-STAT cTnI-kassett gir et prøveinnløp, sensorer for å påvise cTnI-et som beskrevet ovenfor og alle nødvendige reagenser som trengs for å utføre testen. Kassetten inneholder en buffer og konserveringsmidler. En liste over reaktive ingredienser er angitt nedenfor:

Reaktiv ingrediens	Biologisk kilde	Minste mengde
Antistoff / alkalisk fosfatasekonjugat	Kaprint IgG: Sauetarm	0,003 µg
IgG	Kaprint IgG: Murint IgG	8 µg: 8 µg
Natriumaminofenylfosfat	Ikke relevant	0,9 mg
Heparin	Svinetarm	0,45 IU
IgM	Murint IgM	0,3 µg

Meteorologisk sporbarhet

I-STAT-systemtesten for hjerte-troponin-I (cTnI) måler hjerte-troponin-I-konsentrasjon i plasma eller plasmafraksjonen av fullblod (dimensjon ng mL⁻¹) for *in vitro*-diagnostisk bruk. Hjerte-troponin-I-verdier som tildeles i-STATs kontroller og kalibreringsverifiseringsmaterialer, er sporbare til i-STATs arbeidskalibrator klargjort fra humant hjerte-troponin-ITC-kompleks (Hy-Test Ltd., Turku, Finland, katalognr. 8T62). i-STAT-systemkontroller og kalibreringsverifiseringsmaterialer er validert for bruk bare med i-STAT-systemet, og tildelte verdier er kanskje ikke utbyttbare med andre metoder. Mer informasjon om meteorologisk sporbarhet er tilgjengelig fra Abbott Point of Care Inc.

Rapporterbart område

i-STAT cTnI-testen vil rapportere 0,00 til 50,00 ng/mL (µg/L). Prøver over det rapporterbare området vil gi «>50,00 ng/mL» på analysatorens visningsskjerm. Ytelsesegenskapene ved i-STAT cTnI-målingen er imidlertid ikke fastslått for cTnI-verdier over 35,00 ng/mL (µg/L).

Referanseområde

Fullblods- og plasmaprøver fra 162 tilsynelatende friske givere ble analysert to ganger ved bruk av tre forskjellige partier av i-STAT cTnI-kassetter. Resultatområdet 0 til 97,5 % gikk fra 0,00 ng/mL (µg/L) til 0,03 ng/mL (µg/L). Resultatområdet 0 til 99 % gikk fra 0,00 ng/mL (µg/L) til 0,08 ng/mL (µg/L).

Merk: Hver institusjon bør fastsette sitt eget referanseområde ved hjelp av i-STAT cTnI-analysen.

Klinisk signifikans

Biokjemiske hjertemarkører, herunder cTnI, er nyttige for både diagnostiseringen av myokardinfarkt og risikostratifiseringen som kan være styrende for valget av behandlingsalternativer.

For optimal diagnostisk nytte bør en hjertemarkør være spesifikk for hjertevev, frisettes hurtig i blodomløpet med et direkte proporsjonalt forhold mellom omfanget av myokardskade og det målte nivået av markøren og vedvare i blodet i en tilstrekkelig tidsperiode til å gi et bekvemt diagnostisk tidsvindu.¹ De hjertespesifikke troponinene, troponin I (cTnI) og troponin T (cTnT) anses som foretrukne biokjemiske markører ved evaluering av akutte koronarsyndromer (ACS), herunder myokardinfarkt med ST-forhøyning, myokardinfarkt uten ST-forhøyning og ustabil angina.^{2,3} Forhøyede nivåer av hjertespesifikke troponiner overfører prognostisk informasjon utover det som gis av pasientenes klinisk tegn og symptomer, EKG-en ved presentasjon og mosjonstesten før utskriving.¹ Antman et al. rapporterte at pasienter med forhøyede nivåer av cTnI hadde en statistisk signifikant økning i dødelighet ($p < 0,001$).⁴ Andre studier har vist økninger i andre ikke-fatale kardiale hendelser, f.eks. ikke-fatal MI, kongestiv hjertesvikt og hasterevaskularisering med økte nivåer av cTnI.^{5,6,7}

cTnIs evne til å bli målt ved lave konsentrasjoner gjør det mulig å vurdere terapeutisk tiltak ved enhver forhøyning over normalområdet. Pasienter uten ST-forhøyning på EKG-et sitt, men med selv en liten forhøyning i cTnI eller cTnT kan få større behandlingsnytte av visse legemidler som GP IIb/IIIa-hemmere eller heparin med lav molekylvekt.^{8,9,10}

En global ekspertgruppe med felles ledelse fra European Society of Cardiology (ESC), American College of Cardiology Foundation (ACCF), American Heart Association (AHA) og World Heart Federation (WHF) fornyet tidligere kriterier for myokardinfarkt med en universell definisjon av myokardinfarkt som støtter bruken av cTnI som foretrukket biomarkør for myokardskade. Den universelle definisjonen av MI ifølge denne ekspertgruppen er definert som en typisk stigning og et gradvis fall i hjertebiomarkører (fortrinnsvis troponin) med minst én verdi over 99-prosentilen av den øvre referansegrensen. (URL) sammen med bevis på myokardial iskemi med minst ett av følgende: iskemiske symptomer, patologiske Q-bølger på elektrokardiogram (EKG), iskemiske EKG-enderinger eller bildediagnostisk bevis på nytt tap av levedyktig myokardium eller ny abnormitet i regional veggbevegelse.² En forhøyet troponinverdi alene er ikke tilstrekkelig til å diagnostisere et myokardinfarkt. I stedet bør pasientens kliniske presentasjon (historikk, fysisk undersøkelse) og EKG brukes i sammenheng med troponin i den diagnostiske evalueringen av mistenkt myokardinfarkt.³ En serieprøvetakingsprotokoll anbefales for å lette identifiseringen av tidsendringer i troponinnivåer som er karakteristiske for MI.^{2,3,11}

Siden cTnI ikke er utvetydig påvisbar ved kommersielle analyser i prøver fra friske personer, har målinger over den øvre grensen av referanseområdet en vesentlig sannsynlighet for å være knyttet til iskemi eller nekrose.¹² Denne sannsynligheten øker med den målte troponinkonsentrasjonen. Ikke desto mindre vil resultater utenfor referanseområdet per definisjon forekomme i en normal gruppe friske personer i fravær av myokardial nekrose, dvs. at et resultat utenfor 99-prosentilen ikke bekrefter forekomst av troponin med absolutt sikkerhet. Hver institusjon bør bestemme referanseområdet og beslutningsnivåene som gjelder for institusjons spesifikke pasientgruppe og kliniske praksis.

Akutt myokardskade er dokumentert ved tidsendringer i troponinnivåer, mens jevne forhøyninger av troponin kan antyde andre kroniske kardielle eller ikke-kardielle tilstander. Det er mange kliniske tilstander som kan føre til et forhøyet troponinnivå uten at det foreligger iskemisk koronararteriesykdom. Slike tilstander omfatter stumpt traume, myokarditt, kongestiv hjertesvikt, venstreventrikulær hypertrofi osv.^{13,14} Disse kliniske tilstandene bør vurderes ved tolkning av resultater. Bruk av serieprøvetaking med en konsekvent troponinmetode kan identifisere tidsendringer i troponin og gi mer informasjon som kan bistå med klinisk diagnostisering for pasienter som har resultater med lavt nivå. Hvis det er inkonsekvenser i den kliniske informasjonen, eller hvis diagnostiske kriterier ikke er fullstendig oppfylt, bør muligheten for skjeve resultater vurderes – se Testbegrensninger.

Ytelsesegenskaper

Presisjonsdata ble samlet inn på flere steder på følgende måte: Duplikater av hver kontroll ble testet daglig i en periode på 20 dager, dvs. totalt 40 replikaer. Gjennomsnittsstatistikken er presentert nedenfor.

Metodesammenligningsdata ble samlet inn i henhold til CLSI-veiledning EP9-A2.¹⁵ Venøse blodprøver ble tatt i hepariniserte tømmingsrør og analysert to ganger på i-STAT-systemet. En del av prøven ble sentrifugert, og det separerte plasmaet ble analysert to ganger med sammenligningsmetoden innen 1 time etter prøvetaking.

Deming-regresjonsanalyse¹⁶ ble utført på den første replikaen av hver prøve. I metodesammenligningstabellen er n antallet prøver i det første datasettet, og S_{xx} og S_{yy} henviser til anslagene av unøyaktighet basert på duplikatene av henholdsvis sammenlignings- og i-STAT-metoden. $S_{y \cdot x}$ er standardfeilen i anslaget, og r er korrelasjonskoeffisienten.*

Metodesammenligninger vil variere fra sted til sted på grunn av forskjeller i prøvehåndtering, kalibrering av sammenligningsmetode og andre stedsspesifikke variabler.

Interferensstudier ble basert på CLSI-veiledning EP7.¹⁷

*Den vanlige advarselen om bruk av regresjonsanalyse er oppsummert her som en påminnelse. For enhver analytt, «hvis dataene er et smalt område, er anslaget av regresjonsparameterne relativt upresist og kan være skjevt. Derfor kan antakelser på grunnlag av anslag være ugyldige.»¹³ Korrelasjonskoeffisienten, r , kan brukes som veiledning for å vurdere om sammenligningsmetodeområdet er tilstrekkelig til å avhjelpe problemet. Som en veiledning kan dataområdet regnes som tilstrekkelig hvis $r > 0,975$.

Presisjonsdata (ng/mL)

Kontroll	Gjennomsnitt	SD	%CV
Nivå 1	0,53	0,04	7,8
Nivå 2	2,17	0,18	8,5
Nivå 3	31,82	2,42	7,6

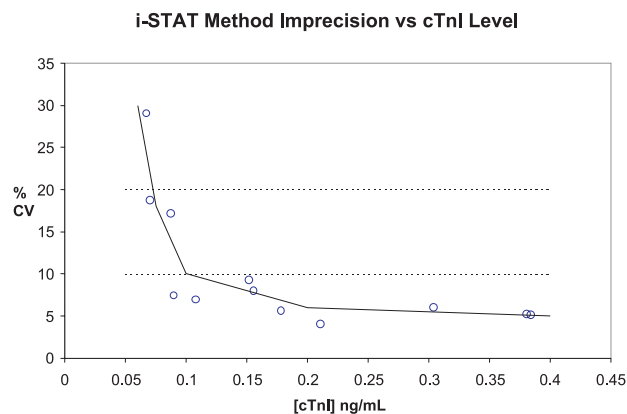
Metodesammenligning (ng/mL)

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

Analytiske og funksjonelle sensitiviteter

cTnI-metodens analytiske sensitivitet er 0,02 ng/mL, som er det laveste cTnI-nivået som kan skilles fra null. Den analytiske sensitiviteten er definert som konsentrasjonen ved to standardavvik fra en prøve ved 0,00 ng/mL.

En annen egenskap ved en analytisk måling er den funksjonelle sensitiviteten, som er definert som cTnI-nivået der testmetoden viser en særlig prosentvis variasjonskoeffisient (%CV). Anslag av den funksjonelle sensitiviteten på 20 % og 10 % for cTnI-metoden ble bestemt på grunnlag av fullblodsmålinger. De funksjonelle sensitivitetene på 20 % og 10 % for cTnI-metoden er henholdsvis 0,07 ng/mL og 0,10 ng/mL (se diagrammet nedenfor).



Analytisk spesifisitet

cTnI-metoden er spesifikk for hjerte-troponin I. Følgende muskelproteiner ble testet og funnet å ha uvesentlig effekt på målt cTnI.

Kryssreaktant	Konsentrasjon	Prosentvis kryssreaktivitet
Troponin C (hjerte)	1000 ng/mL	< 0,002 %
Troponin T (hjerte)	1000 ng/mL	0,65 %
Troponin I (skjelett)	1000 ng/mL	< 0,002 %
Troponin T (skjelett)	1000 ng/mL	< 0,002 %

Gjenfinning

i-STAT cTnI-testens fortynningslinearitet ble undersøkt ved bruk av heparinisert fullblods- og plasmaprøver fra 3 separate givere. For hver giver ble den opprinnelige cTnI-negative prøven og en cTnI-prøve med tilsetning klargjort. Denne prosessen ga tre cTnI-positive fullblodsprøver, som deretter ble analysert to ganger for hvert av de tre separate i-STAT cTnI-kassettpartiene. Disse fullblodsprøvene ble deretter fortynnet ved bruk av en like stor masse av det opprinnelige fullblodet uten tilsetning og analysert to ganger. Ut fra disse fullblodsdataene ble cTnI-gjenfinningen beregnet

Plasmaet fra disse tre givene ble kombinert i like store masser og alle parvise kombinasjoner. Disse kombinasjonene ble deretter analysert to ganger for hvert av de tre separate i-STAT cTnI-kassettpartiene. cTnI-gjenfinningen ble beregnet å bruke gjennomsnittet av de 6 resultatene. Prosentvise gjenfinning er angitt i tabellene nedenfor.

Fullblod

Prøve	Konsentrasjon	Fortynnet konsentrasjon	% gjenfinning
A	2,05	1,04	101 %
B	6,31	3,14	100 %
C	27,04	14,05	104 %

Plasma

Prøve	Konsentrasjon	Fortynnet konsentrasjon	% gjenfinning
A	2,41	-----	-----
B	7,50	-----	-----
C	29,35	-----	-----
A+B	-----	4,69	95 %
B+C	-----	18,90	103 %
A+C	-----	16,89	106 %

Testbegrensninger

Frekvensen av undertrykte resultater påvirkes av atmosfærisk trykk. Frekvensen av undertrykte resultater kan øke ved høyere høyde over havet (reduert barometrisk trykk) og kan bli vedvarende hvis testingen utføres over 7500 fot (2286 meter) over havnivå. Når utilgjengelige resultater er uakseptabelt, anbefaler i-STAT å ha en alternativ testmetode tilgjengelig.

Prøver fra pasienter som har vært eksponert for dyr, eller som har mottatt terapeutiske eller diagnostiske prosedyrer som benytter immunglobuliner eller reagenser avledet fra immunglobuliner, kan inneholde antistoffer, f.eks. HAMA eller andre heterofile antistoffer, som kan forstyrre immunanalyser og gi feilaktige resultater.¹⁸⁻²⁴ Dannelse av potensielt forstyrrende antistoffer som svar på bakterieinfeksjoner er rapportert.¹⁶ Siden dette produktet inneholder reagenser som minimerer effekten av disse interfererende stoffene, og kvalitetskontrollalgoritmer beregnet på å påvise effektene av dem, bør muligheten for interferens som forårsaker feilaktige resultater, evalueres nøye i tilfeller der det er inkonsekvenser i den kliniske informasjonen. Resultater fra i-STAT cTnI-analysen bør vurderes i sammenheng med all klinisk informasjon som er tilgjengelig. Medisinske beslutninger bør ikke være basert på en enkelt i-STAT-måling.¹⁴

Hjerte-troponin forekommer ikke nødvendigvis i omløpet før 4–6 timer etter at symptomene på MI har satt inn. Følgelig er et enkelt negativt resultat utilstrekkelig til å utelukke MI. Det anbefales å bruke en serieprøvetakingsprotokoll.¹¹

Resultatene av forskjellige troponinanalyser er generelt sett ikke sammenlignbare: cTnI og cTnT er forskjellige molekyler, og resultatene er verken utskiftbare eller sammenlignbare. Dessuten kan det observeres vesentlig variasjon i absolutte troponinverdier for en gitt pasientprøve med forskjellige analysemetoder.¹³

Delvis koagulerte prøver kan føre til forhøyede cTnI-resultater over referanseområdet, i tillegg til feil i kvalitetskontrollkoder. For å hindre dette i å skje bør prøven snus forsiktig minst 10 ganger for å sikre at antikoaguleringsmiddelet (heparin) blir løst opp jevnt ved tapping av fullblodprøven i et heparinisert prøvetakingsrør.

Svært hemolyserte prøver kan føre til redusert alkalisk fosfataseaktivitet, noe som fører til redusert påvisning av cTnI, økte analysebakgrunner og/eller kvalitetskontrollkoder.

Det er påvist at hematokritter i området 0-65 % PCV ikke påvirker resultater. Prøver med hematokritnivåer over dette området har vist økninger i testunøyaktigheten og kvalitetskontrollkodene.

Analysatoren må forbli på en jevn overflate med skjermen vendt opp under testing. Bevegelse av analysatoren under testing kan øke frekvensen av undertrykte resultater eller kvalitetskontrollkoder. En jevn overflate inkluderer kjøring av den håndholdte enheten i nedlasteren/laderen.

Interferenstesting

Følgende stoffer ble påvist å ha ingen vesentlig effekt (mindre enn 10 %) på cTnI-metoden når de ble tilsatt en plasmagruppe som inneholdt ca. 2 ng/mL hjerte-troponin I, ved de angitte konsentrasjonene:

Forbindelse	Testnivå (µmol/L med mindre annet er angitt)
Acetaminofen	1660
Allopurinol	294
Askorbinsyre	227
Acetylsalisylsyre	3330
Atenolol	37,6
Koffein	308
Kaptopril	23
Kloramfenikol	155
Diklofenak	169
Digoksin	6,15
Dopamin	5,87
Enalaprilat	0,86
Erytromycin	81,6
Furosemid	181
Natriumheparin*	36 U/mL
Ibuprofen	2425
Isosorbiddinitrat	636
Metyldopa	71
Nikotin	6,2
Nifedipin	1,156
Fenytoin	198
Propranolol	7,71
Salisylsyre	4340
Teofyllin	222
Verapamil	4,4
Warfarin	64,9

*Heparin ved 90 U/mL ble påvist å redusere cTnI-nivået med ca. 20 %.

Referanser

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 enoxaprin 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. *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. Boscato et al. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin. Chem.* 1988; 34:27.

i-STAT is a trademark of the Abbott group of companies.



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



Emergo Europe
Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
Nederland



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