



CARDIAC TROPONIN I/ (cTnI)

Användningsområde

i-STAT®s cTnI-test (kardiellt troponin I) är ett *in vitro*-test för kvantitativ mätning av kardiellt troponin I (cTnI) i helblod eller plasma. Mätningar av kardiellt troponin I används vid diagnostisering och behandling av myokardinfarkt och som ett hjälpmedel vid riskstratifiering av patienter med akuta koronara syndrom med avseende på den relativa mortalitetsrisken.

Metodförklaring

i-STAT cTnI-testkassetten använder en dubbelsidig enzymkopplad immunadsorberande analys (ELISA). Antikroppar specifika för humant kardiellt troponin I (cTnI) finns på en elektrokemisk sensor som är monterad på en kiselbricka. På ett annat ställe på sensorns kiselbricka finns också en antikropp/ett alkaliskt fosfatasenzym som konjugerar specifikt med en särskild del av cTnI-molekylen. Helblods- eller plasmaprover kommer i kontakt med sensorerna, vilket gör att enzymkonjugatet löses upp i provet. cTnI i provet märks med alkalisk fosfatas och fångas upp på den elektrokemiska sensorns yta under en inkubationstid på cirka sju minuter. Provet, liksom överblivet enzymkonjugat, sköljs bort från sensorerna. I sköljvätskan finns ett substrat för det alkaliska fosfatasenzymet. Enzymet som är bundet till antikropp/antigen/antikropp-sandwichen spjälkar substratet och frigör en produkt som går att upptäcka på elektrokemisk väg. Den elektrokemiska (amperometrisk) sensorn mäter denna enzymprodukt som är proportionell till koncentrationen av cTnI i provet.

Innehåll

Varje i-STAT cTnI-kassett innehåller en provöppning, sensorer för att upptäcka cTnI enligt beskrivningen ovan och alla reagenser som behövs för att genomföra testet. Kassetten innehåller en buffert och konserveringsmedel. En lista med reaktiva ingredienser räknas upp nedan:

Reaktiv beståndsdel	Biologisk källa	Minsta mängd
Antikropps-/alkaliskt fosfataskonjugat	Get-IgG : Nötkreaturtarm	0,003 µg
IgG	Get-IgG : Mus-IgG	8µg : 8 µg
Natriumaminofenylofosfat	Ej tillämpligt	0,9 mg
Heparin	Svintarm	0,45 IU
IgM	Mus-IgM	0,3 µg

Metrologisk spårbarhet

i-STAT System-testet för kardiellt troponin-I (cTnI) mäter substansmängdskoncentrationen av kardiellt troponin-I i plasma eller i plasmafraktionen i helblod (dimension ng mL⁻¹) för diagnostisk användning *in vitro*. Värden för kardiellt troponin-I som angivits för i-STAT-enhetens kontroller och kalibreringskontrollmaterial härrör från i-STAT-enhetens arbetskalibrator, framställd av humant kardiellt troponin-ITC-komplex (Hy-Test Ltd., Åbo, Finland, katalognr 8T62). i-STAT Systems kontroller och kalibreringskontrollmaterial är endast utvärderade för användning med i-STAT System och angivna värden kanske inte kan användas med andra metoder. Ytterligare information om metrologisk spårbarhet är tillgänglig från Abbott Point of Care Inc.

Mätområde

i-STAT cTnI-testet mäter från 0,00 till 50,00 ng/mL (µg/L). Prover över detta mätområdet resulterar i ">50,00 ng/mL" på analysatorskärmen. Prestandan för cTnI-mätning med i-STAT har dock inte fastställts för cTnI-värden över 35,00 ng/mL (µg/L).

Referensintervall

Helblods- och plasmaprover från 162 till synes friska donatorer analyserades i duplikat med i-STAT cTnI-kassetter från tre olika partier. Resultatintervallet från 0 till 97,5 % omfattade från 0,00 ng/mL (µg/L) till 0,03 ng/mL (µg/L). Resultatintervallet från 0 till 99 % omfattade från 0,00 ng/mL (µg/L) till 0,08 ng/mL (µg/L).

Observera: Varje sjukhus bör fastställa sitt eget referensintervall med hjälp av i-STAT cTnI-analysen.

Klinisk signifikans

Biokemiska hjärtmarkörer, inklusive cTnI, är användbara vid både diagnostisering av infarkt och riskstratifiering och kan användas som vägledning vid val av behandlingsalternativ.

För optimal diagnostisk användbarhet ska en hjärtmarkör vara specifik för hjärtvävnad, friges snabbt i blodomloppet med ett direkt proportionerligt förhållande mellan graden av infarktskada och den uppmätta markörnivån, och ska stanna i blodet tillräckligt länge för att ge ett tillräckligt diagnostiskt tidsfönster.¹ De hjärtspecifika troponinerna, troponin I (cTnI) och troponin T (cTnT) anses vara lämpliga biokemiska markörer vid utvärderingen av akuta koronarsyndrom, inklusive ST-höjningsinfarkt, icke ST-höjningsinfarkt och instabil angina.^{2,3} Förhöjda nivåer av hjärtspecifika troponiner ger prognosinformation utöver patienternas kliniska kännetecken och symtom, EKG vid ankomst och arbetstest före utskrivning.¹ Antman et al. rapporterade att patienter med förhöjda nivåer av cTnI uppvisade en statistiskt signifikant ökning av mortaliteten ($p < 0,001$).⁴ Andra studier har visat att icke dödliga hjärtsjukdomar såsom icke dödlig myokardinfarkt, hjärtsvikt och brådskande revaskularisering ökar med stigande nivåer av cTnI.^{5,6,7}

Förmågan att mäta cTnI vid låga koncentrationer gör att man kan överväga att sätta in behandling så fort ett värde som är högre än det normala mätområdet observeras. Patienter som för närvarande inte har någon ST-förhöjning i sitt EKG, men en liten förhöjning av cTnI eller cTnT, kan dra större nytta av att behandlas med vissa mediciner såsom GP IIb/IIIa-hämmare eller lågmolekylärt heparin.^{8,9,10}

En global specialistgrupp under delad ledning av European Society of Cardiology (ESC), American College of Cardiology Foundation (ACCF), American Heart Association (AHA) och World Heart Federation (WHF) har förbättrat de tidigare kriterierna för myokardinfarkt med en universell definition av myokardinfarkt som stöder användningen av cTnI som den främsta biomarkören vid myokardskador. Den universella definitionen av myokardinfarkt enligt denna specialistgrupp definieras som en typisk höjning och gradvis sänkning av hjärtmarkörer (främst troponin) med minst ett värde över den 99:e percentilen i det övre referensområdet tillsammans med tecken på myokardischemi med minst ett av följande: ischemiska symtom, patologiska Q-vågor i elektrokardiogram (EKG), ischemiska EKG-förändringar eller bildbevis på en ny förlust av livsduglig hjärtmuskulatur eller ny regional avvikande väggrörelse.² Enbart förhöjd troponinnivå är inte tillräckligt för att diagnostisera myokardinfarkt. Snarare ska patientens kliniska bild (anamnes, fysisk undersökning) och EKG användas tillsammans med troponin i den diagnostiska utvärderingen av misstänkt

myokardinfarkt.³ Ett provserieprotokoll rekommenderas för att underlätta identifieringen av de temporära förändringar i troponinnivåerna som är karaktäristiska för myokardinfarkt.^{2,3,11}

Eftersom cTnI inte är entydigt påvisbart med analyser på marknaden i prover från friska personer finns det en betydande sannolikhet för att mätvärden som överstiger referensområdets övre gräns är associerade med ischemi eller nekros.¹² Sannolikheten ökar med den uppmätta troponinkoncentrationen. Icke desto mindre förekommer per definition resultat utanför referensintervallet i en normal population av friska individer utan myokardnekros, dvs. ett resultat över den 99:e percentilen bekräftar inte förekomst av troponin med absolut säkerhet. Varje sjukhus bör fastställa lämpliga referensområden och beslutsnivåer för sin specifika patientpopulation och kliniska tillämpning.

Akut myokardskada påvisas med förändringar av troponinnivåerna över tiden, medan konsekventa troponinhöjningar kan tyda på andra kroniska kardiella eller icke-kardiella sjukdomar. Många kliniska tillstånd kan leda till förhöjd troponinnivå utan förekomst av ischemisk hjärtsjukdom. Sådana tillstånd är bl.a. skador orsakade av trubbigt våld, myokardit, hjärtsvikt, vänsterkammahypertrofi osv.^{13,14} Dessa kliniska tillstånd ska tas i beaktande vid tolkning av resultaten. Användning av provserier med en konsekvent troponinmetod kan identifiera temporära troponinförändringar samt erbjuda ytterligare information som kan vara till nytta vid den kliniska diagnosen för patienter med låga nivåer. När det förekommer inkonsekvenser i den kliniska informationen eller när diagnoskriterierna inte är helt uppfyllda ska möjligheten till systematiskt avvikande resultat tas i beaktande – se Testbegränsningar.

Prestandaegenskaper

Precisionsdata samlades in från flera platser enligt följande: Duplikat av varje kontroll testades dagligen under en period av 20 dagar och resulterade i totalt 40 replikat. Genomsnittliga statistiska värden visas nedan.

Metodjämförande data samlades in enligt CLSI:s riktlinje EP9-A2.¹⁵ Venblodprover togs i hepariniserade vakuumrör och analyserades i duplikat med i-STAT System. En del av proverna centrifugerades och den separerade plasman analyserades i duplikat med den jämförande metoden inom 1 timme efter provtagning.

Demings regressionsanalys¹⁶ utfördes på den första satsen av varje prov. I tabellen med metodjämförelser nedan är n antalet prover i datauppsättningen, Sxx och Syy avser uppskattningar av precisionsbrister grundade på duplikat av respektive jämförbara i-STAT-metoder. Sy.x är uppskattningens standardfel och r är korrelationskoefficienten.*

Metodjämförelser varierar från plats till plats beroende på skillnader vid provhanteringen, kalibrering av jämförelsemetoder och andra platsspecifika variabler.

Interferensstudier baserades på CLSI:s riktlinje EP7.¹⁷

*Den vanliga varningen som gäller vid regressionsanalys sammanfattas här som en påminnelse. För alla analyser gäller att "om uppgifterna omfattar ett smalt område kommer uppskattningen av regressionens parametrar att vara relativt inexact och kan vara systematiskt avvikande. Således kan förutsägelser som görs från dessa uppskattningar vara ogiltiga".¹³ Korrelationskoefficienten, r, kan användas som riktlinje när man ska bedöma huruvida det dataområde som används för jämförelsemetoden är lämpligt när det gäller att lösa det här problemet. Som riktlinje gäller att dataområdet kan anses lämpligt om $r > 0,975$.

Precisionsdata (ng/mL)

Kontroll	Medelvärde	Standard- avvikelse	% 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

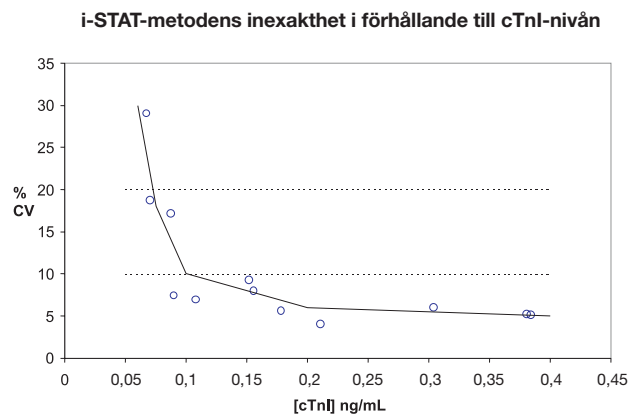
Metodjämförelse (ng/mL)

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

Analytisk och funktionell känslighet

cTnI-metodens analytiska känslighet är 0,02 ng/mL, vilket är den lägsta cTnI-nivå som kan urskiljas från noll. Analytisk känslighet definieras som koncentrationen vid två standardavvikelser från ett prov vid 0,00 ng/mL.

Ett annat kännetecken för en analytisk mätning är den funktionella känsligheten, vilken definieras som den cTnI-nivå vid vilken testmetoden visar en speciell procentkoefficient av variationen (% CV). Uppskattningar på 20 % och 10 % funktionell känslighet för cTnI-metoden har fastställts genom helblodsmätningar. Den funktionella känsligheten på 20 % och 10 % för cTnI-metoden är 0,07 ng/mL respektive 0,10 ng/mL (se diagrammet nedan).



Analytisk specificitet

cTnI-metoden är specifik för kardiellt troponin I. Följande muskelproteiner testades och befanns ha en icke signifikant effekt på det uppmätta cTnI.

Korsreaktant	Koncentration	Procent korsreaktivitet
Troponin C (kardiellt)	1 000 ng/mL	<0,002 %
Troponin T (kardiellt)	1 000 ng/mL	0,65 %
Troponin I (skelett)	1 000 ng/mL	<0,002 %
Troponin T (skelett)	1 000 ng/mL	<0,002 %

Återhämtning

i-STAT cTnI-testets spädningslinearitet undersöktes med hjälp av hepariniserade helblods- och plasma-prover tagna från 3 separata donatorer. För varje donator preparerades ett cTnI-negativt prov och ett cTnI-spikat prov. Denna process gav tre cTnI-positiva helblodsprover som därefter analyserades i duplikat för var och en av de tre olika i-STAT cTnI-kassettpartierna. Dessa helblodsprover späddes sedan ut med lika delar av det ursprungliga ospikade helblodet och analyserades i duplikat. Från dessa helblodsdata beräknades cTnI:s återhämtning.

Plasman från de tre donatorerna kombinerades i lika delar och i alla parvisa kombinationer. Dessa kombinationer analyserades därefter i duplikat för var och en av de tre separata i-STAT cTnI-kassettpartierna. cTnI-återhämtningen för varje par beräknades med hjälp av genomsnittet för de 6 resultaten. De procentuella återhämtningarna listas i tabellen nedan.

Helblod

Prov	Koncentration	Utspädd koncentration	Procentuell återhämtning
A	2,05	1,04	101 %
B	6,31	3,14	100 %
C	27,04	14,05	104 %

Plasma

Prov	Koncentration	Utspädd koncentration	Procentuell återhämtning
A	2,41	-----	-----
B	7,50	-----	-----
C	29,35	-----	-----
A+B	-----	4,69	95 %
B+C	-----	18,90	103 %
A+C	-----	16,89	106 %

Testets begränsningar

Antalet uteslutna resultat påverkas av det atmosfäriska trycket. Antalet uteslutna resultat kan öka på högre höjder (sänkt barometriskt tryck) och kan vara ihållande om analyserna utförs på högre höjder än 7 500 fot över havet. I de fall då det är oacceptabelt att inte ha resultat tillgängliga rekommenderar i-STAT att det finns en alternativ testmetod att tillgå.

Prover från patienter som har exponerats för djur eller som har genomgått behandling eller diagnostik med metoder där immunglobuliner eller reagenser härledda från immunglobuliner används kan innehålla antikroppar, t.ex. HAMA eller andra heterofila antikroppar, som kan interferera med immunanalyser och ge felaktiga resultat.¹⁸⁻²⁴ Uppkomst av potentiellt interfererande antikroppar som reaktion på bakterieinfektioner har rapporterats.¹⁶ Denna produkt innehåller reagenser som minimerar effekten av dessa interferenter och QC-algoritmer som utformats för att upptäcka dess effekter, men möjligheten att interferens orsakar felaktiga resultat bör utvärderas noggrant i fall där det förekommer inkonsekvenser i den kliniska informationen. Resultaten från i-STAT cTnI-analysen ska bedömas i sitt sammanhang tillsammans med all tillgänglig klinisk information. Medicinska beslut ska inte fattas baserat på en enstaka i-STAT-mätning.¹⁴

Kardiellt troponin kanske inte uppträder i cirkulationen under 4-6 timmar efter de första symtomen på myokardinfarkt. Följaktligen är ett enstaka negativt resultat inte tillräckligt för att myokardinfarkt ska kunna uteslutas. Användning av provserieprotokoll rekommenderas.¹¹

Resultaten från olika troponinanalyser är i allmänhet inte jämförbara: CTnI och CTnT är olika molekyler och resultaten är inte utbytbara eller jämförbara. Dessutom kan signifikant varians i absoluta troponinvärden observeras i ett bestämt patientprov med olika analysmetoder.¹³

Delvis koagulerade prover kan resultera i förhöjda cTnI-värden över referensområdet samt felmeddelanden med kvalitetskontrollkod. För att förhindra detta när du tar helblodsprovet i ett hepariniserat provrör ska du försiktigt vända provet upp och ned åtminstone 10 gånger så att heparinantikoagulanten löses upp jämnt.

Starkt hemolyserade prover kan ge en minskad alkalisk fosfatasaktivitet, vilket resulterar i sämre upptäckt av cTnI, ökade analysbakgrunder och/eller kvalitetskontrollkoder.

Det har påvisats att hematokrit inom området 0-65 % PCV inte påverkar resultaten. Prover med hematokrit-nivåer över detta intervall har visat öknings i testets bristande exakthet och kvalitetskontrollkoder.

Under testet måste analysatorn stå på en jämn yta med skärmen uppåt. Om analysatorn rör sig under testet kan detta öka frekvensen av nollmaskerade resultat och kvalitetskontrollkoder. En jämn yta inkluderar att ha den handhållna enheten i en Downloader/Recharger.

Interferenstestning

Följande substanser befanns inte ha någon signifikant effekt (mindre än 10 %) på cTnI-metoden när de tillsattes till en plasmapool innehållande cirka 2 ng/mL kardiellt troponin I, vid angivna koncentrationer:

Sammansättning	Testad nivå ($\mu\text{mol/L}$ om inget annat angivits)
Acetaminofen	1 660
Allopurinol	294
Askorbinsyra	227
Acetylsalicylsyra	3 330
Atenolol	37,6
Koffein	308
Captopril	23
Kloramfenikol	155
Diklofenak	169
Digoxin	6,15
Dopamin	5,87
Enalaprilat	0,86
Erytromycin	81,6
Furosemid	181
Natriumheparin*	36 U/mL
Ibuprofen	2 425
Isosorbiddinitrat	636
Metyldopa	71
Nikotin	6,2
Nifedipin	1,156
Fenytoin	198
Propranolol	7,71
Salicylsyra	4 340
Theofyllin	222
Verapamil	4,4
Warfarin	64,9

*Heparin vid 90 U/mL minskade cTnI-nivån med cirka 20 %.

Litteraturhänvisningar

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. *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 är ett registrerat varumärke tillhörande Abbott Group of Companies i olika 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