

Bruk av troponinmålinger i norske sykehus

Sammendrag

Bakgrunn. I 2009 ble en mer sensitiv troponin T-metode lansert. Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi mente en nasjonal strategi for implementering av analysen ville sikre enhetlig infarkt-diagnostikk. Rutiner vedrørende bruk av troponiner ble kartlagt som bakgrunnsmateriale for dette arbeidet.

Materiale og metode. Et spørreskjema ble sendt 70 laboratorier for å kartlegge hvilke metode som ble benyttet, rutiner for rapportering av analyse-resultater og kvalitetskontroll samt hvilken lokal beslutningsgrense som ble benyttet for å diagnostisere akutt hjerteinfarkt.

Resultater. 62 laboratorier besvarte undersøkelsen, og 57 av disse utførte analysen. 60 % benyttet troponin T-metoder og 40 % ulike troponin I-metoder. 82 % av laboratoriene var kjent med hvilken beslutningsgrense lokale klinikere benyttet ved infarktdiagnostikk, og 43 % av troponin T-laboratorier brukte beslutningsgrensen (0,03 µg/l) som Norsk Cardiologisk Selskap anbefalte i 2007. For de to vanligste troponin I-metodene (16 laboratorier) ble åtte ulike beslutningsgrenser benyttet. Henholdsvis 24 % og 35 % av troponin T- og troponin I-laboratorier kontrollerte analytisk usikkerhet ved beslutningsgrensen for akutt hjerteinfarkt. 73 % av troponin T-brukere og 54 % av troponin I-brukere benyttet kvantifikasjonsgrensen for analysen som den laveste konsentrasjon som ble rapportert til rekvirent.

Fortolkning. Brukere av samme troponinmetoder anvender ulike rutiner for tolking, kvalitetssikring og rapportering av resultatene. Pasienter kan derfor få ulike diagnoser avhengig av sykehus. Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi har derfor utarbeidet anbefalinger for implementering av troponiner i norske laboratorier.

> Se også side 260

Kristin M. Aakre

kristin.moberg.aakre@helse-bergen.no
Laboratorium for klinisk biokjemi
Haukeland universitetssykehus
5021 Bergen

Sverre Landaas

Avdeling for medisinsk biokjemi og klinisk farmakologi
Oslo universitetssykehus, Ullevål

Tor-Arne Hagve

Laboratoriemedisinsk senter
Akershus universitetssykehus
og
Fakultetsdivisjon Akershus universitetssykehus
Universitetet i Oslo

I de siste år har troponiner vært den dominerende biomarkøren for påvisning av myokardskade i norske sykehus. Det er to hovedtyper som kan måles, troponin I og troponin T. Grensen for et forhøyet troponinnivå angis som 99-prosentilen i en referansepopulasjon (dvs. en gruppe hjerte-friske voksne i ulike aldre) (1), og denne er anbefalt benyttet som beslutningsgrense ved diagnostisering av akutt hjerteinfarkt (1–3). Som tilleggskriterium anføres vanligvis at den analytiske usikkerhet, uttrykt som variasjonskoeffisient (CV), ved denne konsentrasjonen skal være 10 % eller lavere (1–3). Dersom dette kravet ikke innfris, har det vært vanlig praksis å oppjustere beslutningsgrensen for akutt hjerteinfarkt til den konsentrasjon der 10 % variasjonskoeffisient kan oppnås (2).

Selv om troponinene er hjertespesifikke markører, er det bare akutt iskemisk myokardskade som kvalifiserer for diagnosen hjerteinfarkt. Det skal derfor påvises karakteristisk stigning og/eller fall i troponinverdier, i tillegg til enten typiske symptomer eller spesifikke EKG-funn eller bildediagnostiske forandringer, før man kan stille en infarktdiagnose (2, 3). Lett forhøyede troponinverdier ses også i relasjon til en rekke tilstander, bl.a. nyresvikt, sepsis, traumer og ved bruk av kardiotoxiske medikamenter (2).

Det finnes flere metoder for måling av troponin I. I disse benyttes ulike antistoffer og kalibratorer, og målnivået i metodene er derfor forskjellig. Beslutningsgrensen for akutt hjerteinfarkt er avhengig av hvilken troponin I-metode som benyttes. Troponin I-metodene har god analytisk sensitivitet, og flere tilfredsstillende kravet om 10 % analytisk variasjonskoeffisient ved 99-prosentilen (4–10). For troponin T finnes bare én produsent og ett sett antistoffer. Frem til januar 2009 ble det benyt-

tet en troponin T-metode (4. generasjon) med 99-prosentil svarende til 0,01 µg/l (4), som også tilsvarte kvantifiseringsgrensen for analysemetoden. Den analytiske kvaliteten var dårlig ved så lav konsentrasjon, og selv om den anbefalte beslutningsgrensen for akutt hjerteinfarkt var oppjustert til 0,03 µg/l (2), var det også ved dette nivået vanskelig å oppnå tilfredsstillende presisjon.

Tidlig i 2009 ble det lansert en troponin T-metode (hsTnT) med høyere sensitivitet og lavere kvantifiseringsgrense enn tidligere metoder. For å sikre en mest mulig enhetlig infarktdiagnostikk og best mulig kvalitet på troponinanalyseresultater ønsket Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi nasjonale anbefalinger for implementering av analysen. Rutiner for troponiner i norske laboratorier i 2008 ble kartlagt som en del av bakgrunns-materialet for utarbeidingen av denne.

Materiale og metode

I september 2008 ble et spørreskjema sendt 70 laboratorier med spørsmål om type troponinanalyse og instrument, nedre grense for rapportering av eksakte analysesvar til rekvirentene samt rutiner for kvalitetskontroll. Det ble også spurt om hvilken lokal beslutningsgrense klinikerne benyttet for å stille diagnosen akutt hjerteinfarkt. Norsk klinisk-kjemisk kvalitetssikrings adresseliste ble brukt ved utvelgelse av laboratoriene for å sikre at somatiske sykehus (totalt 65) og større polikliniske laboratorier (totalt fem) der analysen kunne være på repertoaret, ble inkludert. Resultatene ble sammenliknet med informasjon og anbefalinger fra norske og internasjonale kardiologiorganisasjoner (2, 3), data fra publiserte studier om analytisk usikkerhet for troponinanalysene

Hovedbudskap

- I 2008 ble det for de enkelte troponin T- og troponin I-metodene benyttet inntil fem ulike beslutningsgrenser for akutt hjerteinfarkt
- Henholdsvis 24 % og 35 % av troponin T- og troponin I-laboratoriene kontrollerte analytisk usikkerhet ved egen beslutningsgrense for akutt hjerteinfarkt
- Brukere av pasientnære instrumenter utførte ikke regelmessig intern kvalitetskontroll

(4–10) samt informasjon innhentet fra de ulike produsentene. Til slutt utarbeidet en arbeidsgruppe nedsatt av Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi anbefalinger for hvordan troponinanalysene bør implementeres i norske laboratorier (11).

Resultater

Totalt 62 laboratorier (89 %) responderte (fig 1). Seks mindre sykehus og to polikliniske laboratorier svarte ikke. 34 laboratorier (60 %) analyserte troponin T og 23 (40 %) troponin I. Fem laboratorier uten akuttfunksjon rapporterte at de ikke analyserte troponiner og ble derfor ekskludert fra videre analyser (fig 1). 82 % av laboratoriene (troponin T og troponin I) kjente til den lokale beslutningsgrensen brukt ved infarktdiagnostikk (tab 1). Blant troponin T-laboratoriene benyttet 43 % grensen som Norsk Cardiolgisk Selskap anbefalte i 2007 (0,03 µg/l), og omtrent like mange brukte en grense basert på de tidligere WHO-kriteriene for diagnostisering av hjerteinfarkt (0,1 µg/l). Troponin I-laboratoriene brukte konsentrasjoner svarende til 99-prosentilen (ev. en høyere konsentrasjon der 10 % variasjonskoeffisient kan oppnås), verifisert i uavhengige studier eller oppgitt fra produsent, beslutningsgrenser basert på WHO-kriteriene (flere produsenter anbefalte denne sammen med 99-prosentilen) eller også andre konsentrasjoner.

Brukerne av de to vanligste troponin I-metodene (totalt 16 av 23 laboratorier) benyttet åtte ulike beslutningsgrenser. Tabell 2 angir til sammenlikning 99-prosentil (ev. en høyere konsentrasjon der 10 % variasjonskoeffisient kan oppnås) oppgitt fra produsent og funnet i litteraturen. Tabell 3 viser at de fleste rapporterte eksakte analyseresultater ned til konsentrasjoner tilsvarende kvan-

tifiseringsgrensen for metodene (0,01 µg/l eller lavere), mens nivået som definerer 99-prosentilen (ev. en høyere konsentrasjon der 10 % variasjonskoeffisient kan oppnås) ble også i noen grad brukt.

De fleste laboratoriene (39 av 57) bestemte analytisk variasjonskoeffisient ved to ulike konsentrasjoner. Det ble ikke gjort kontrollanalyser i nivåene rundt nedre rapporteringsgrense. Henholdsvis åtte (24 %) og åtte (35 %) av troponin T- og troponin I-brukere undersøkte analytisk variasjonskoeffisient i nivå likt eller lavere enn den lokale beslutningsgrensen for akutt hjerteinfarkt. Laboratoriernes analytiske variasjonskoeffisient ved lave konsentrasjoner er vist i figur 2. Åtte brukere av troponin T beregnet variasjonskoeffisient ved konsentrasjoner lavere eller lik 0,05 µg/l, og mellom disse fantes en gjennomsnittlig variasjonskoeffisient på 9,6 %.

De fire laboratoriene som benyttet pasientnære instrumenter (mindre instrumenter som vanligvis benyttes av institusjoner som gjør få analyser) rapporterte alle at de ikke utførte daglig intern kvalitetskontroll og kunne derfor ikke gi noen informasjon om analytisk variasjonskoeffisient.

Diskusjon

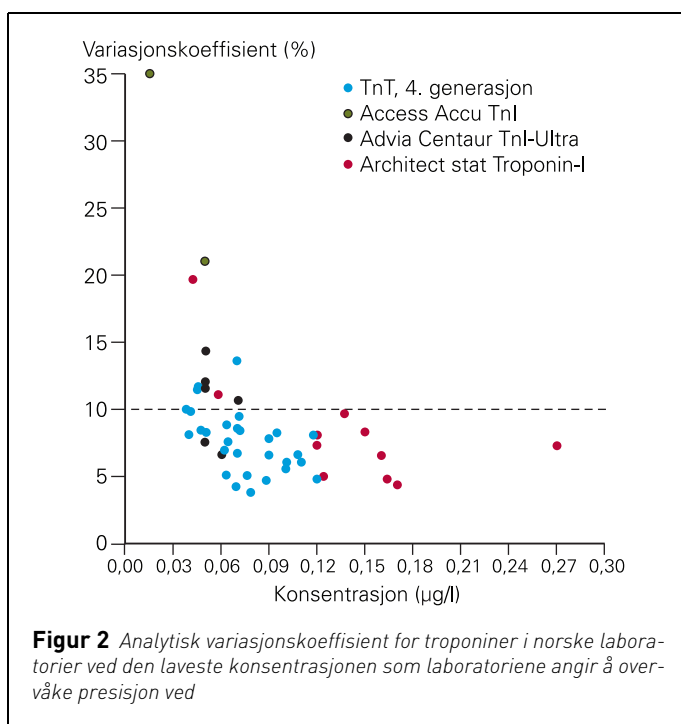
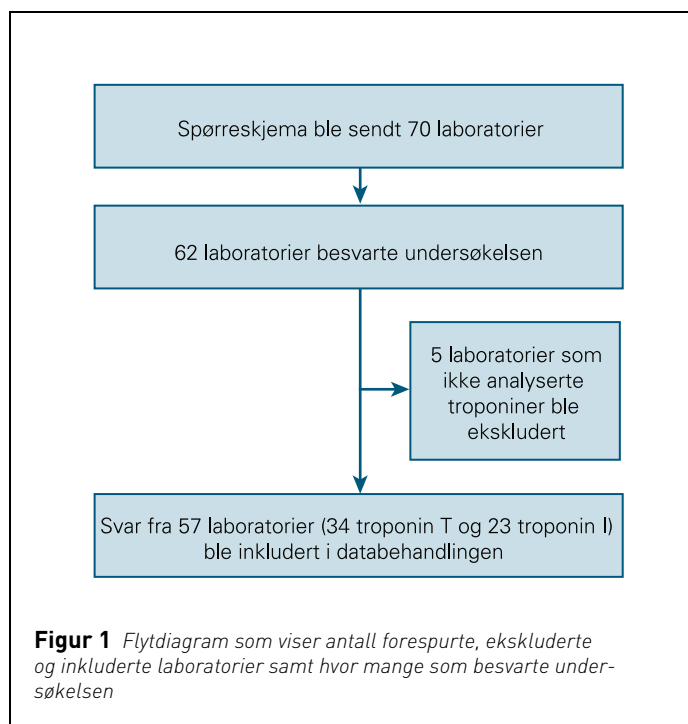
Med bakgrunn i resultatene fra spørreundersøkelsen, tilgjengelig litteratur, diskusjon med Norsk Cardiolgisk Selskap samt informasjon fra produsentene ble det i regi av Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi utarbeidet anbefalinger for implementering av troponiner i norske laboratorier (ramme 1) (11):

Beslutningsgrense ved troponin T

Spørreundersøkelsen viste at troponin T-brukere benyttet tre ulike beslutningsgrenser for diagnostisering av akutt hjerteinfarkt.

Over halvparten rapporterte en grense som lå nær 0,03 µg/l. I 2006 benyttet over tre firedeler av norske sykehus med troponin T-metode 0,1 µg/l som grense (2). At flere nå benyttet en lavere grense, skyldes trolig at 0,03 µg/l har vært anbefalt som beslutningsgrense fra Norsk Cardiolgisk Selskap siden 2007 (2). Både 0,03 µg/l og 0,1 µg/l var i 2008 anbefalt som beslutningsgrense av produsenten. hsTnT-analysen tilfredsstiller ifølge foreløpige evalueringsrapporter kravet om 10 % analytisk variasjonskoeffisient ved 99-prosentilen (0,014 µg/l). Det ville derfor være logisk å senke beslutningsgrensen helt ned til dette nivået. Data angående 99-prosentil og variasjonskoeffisient er imidlertid ennå ikke tilstrekkelig verifisert i uavhengige studier.

Den nye metoden har bedre sensitivitet ved lave konsentrasjoner og gir høyere resultater i lavt nivå sammenliknet med den gamle. Man vil derfor diagnostisere flere hjerteinfarkter enn tidligere selv om beslutningsgrensen på 0,03 µg/l forblir uendret. Samtidig vil flere pasienter med ikke-iskemiske årsaker til myokardnekrose også kunne ha verdier over beslutningsgrensen, og man kan risikere en betydelig overdiagnostisering av hjerteinfarkt ved bruk av 99-prosentilen som grense. Det kan derfor ikke utelukkes at de internasjonale anbefalingene om bruk av en så lav beslutningsgrense kan bli endret. Dette meget viktige kliniske spørsmålet ble diskutert med Norsk Cardiolgisk Selskap, og det var enighet om å beholde 0,03 µg/l som grense inntil mer erfaring og dokumentasjon foreligger. Uavhengig av valgt grense må det understrekes at korrekt anvendelse av infarktkriteriene er nødvendig for å unngå feilaktige infarktdiagnoser.



Ramme 1

Hovedpunkter i Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemis anbefaling for implementering av troponiner (11)

- Det innføres en ny enhet (ng/l) for rapportering av troponinanalysesvar i Norge
- For å sikre enhetlig infarktdiagnostikk anbefales beslutningsgrensen for hjerteinfarkt å være 30 ng/l for troponin T og 99-prosentilen for troponin I-metodene (forutsatt < 10 % analytisk variasjonskoeffisient)
- Laboratoriet bør overvåke analytisk usikkerhet nær den konsentrasjonen som brukes som beslutningsgrense for akutt hjerteinfarkt

Nedre grense for rapportering av troponin T-funn

De fleste laboratorier benyttet kvantifiseringsgrensen (0,01 µg/l eller lavere) som nedre grense for rapportering av analyse-resultater, selv om analytisk usikkerhet sannsynligvis er høy (6) og laboratoriene ikke overvåker presisjon ved disse nivåene. Ved bruk av hsTnT kan man måle enda lavere konsentrasjoner, men det anbefales fortsatt å bruke 0,01 µg/l som nedre grense, da lavere konsentrasjoner har dårlig analytisk presisjon, er sårbare for analytisk interferens (bl.a. hemolyse) og den kliniske betydningen av resultater i et så lavt område foreløpig ikke er godt nok kjent.

Beslutningsgrense ved troponin I

Det var stor heterogenitet i rapportering og tolking av analysesvar blant brukere av samme troponin I-metode. Liknende heterogenitet ble også sett i 2006 (2) og i en nyere europeisk studie (12). En årsak kan være at

uavhengige data angående 99-prosentil og presisjon vanligvis ikke foreligger før en viss tid etter at endringer i metodene har funnet sted, og da ofte viser ulike resultater (4–10). Alle produsentene anbefaler en beslutningsgrense som er basert på den konsentrasjonen der metoden oppnår maksimal sensitivitet og spesifisitet for infarkt diagnosen ut fra de tidligere WHO-kriteriene, ev. anbefaler de flere beslutningsgrenser der den ene er basert på 99-prosentilen og den andre på WHO-kriteriene. Mangel på entydig og lett tilgjengelig informasjon kan trolig forklare at mange ulike grenser benyttes også for samme metode. En mulig og pragmatisk løsning på dette problemet er at alle laboratoriene benytter 99-prosentilen angitt av produsentene som beslutningsgrense og samtidig følger egen presisjon ved denne konsentrasjonen for å sikre tilfredsstillende kvalitet. Dersom man ikke oppnår 10 % variasjonskoeffisient ved 99-prosentilen, bør brukerne av samme metode nasjonalt, på bakgrunn av funn i litteraturen, egne erfaringer og kliniskernes synspunkter definere en felles grense der tilfredsstillende presisjon kan oppnås.

Tabell 1 46 av 57 norske laboratorier anga (i 2008) den lokale beslutningsgrensen for troponiner som ble benyttet ved diagnose av akutt hjerteinfarkt

Metode										
Beslutningsgrense (µg/l)	0,03	0,04	0,05	0,09	0,1	0,2	0,24	0,3	0,5	Antall
TnT, 4. generasjon	12	3			13					28
Access Accu TnI									2	2
Advia Centaur TnI-Ultra		2	1	1	2	1				7
Architect stat Troponin-I	2	5				1		1		9
Vitros Troponin I ES							1			1

Tabell 2 99-prosentil (µg/l) i en referansepopulasjon (dvs. en gruppe hjertefriske voksne i ulike aldre) for de ulike troponinmetodene (ev. en høyere konsentrasjon der 10 % variasjonskoeffisient (CV) er oppnådd) opplyst fra produsentene (pakningsvedlegg) og funnet ved søk i litteraturen (PubMed)

Metode	Produsent	Litteratur
TnT, 4. generasjon	0,03	0,03 ¹ [4] 0,04 ¹ [6]
Access Accu TnI	0,06	0,05 ¹ [10] 0,09 ¹ [6] 0,10 ¹ [4]
Advia Centaur TnI-Ultra	0,04	0,05 [4] 0,06 [8] 0,09 [7]
Architect stat Troponin-I	0,03	0,03 [5] 0,04 ¹ [9] 0,06 ¹ [4]
Vitros Troponin I ES	0,034	0,034 ¹ [4]

¹ Studier som angir konsentrasjonen der 10 % CV kan oppnås, enkelte av disse bestemmer ikke 99-prosentil for metoden, øvrige finner en lavere 99-prosentil enn konsentrasjonen svarende til 10 % CV

Tabell 3 Nedre grense for rapportering av eksakte analyseresultater for troponiner ved norske laboratorier i 2008

Metode								
Beslutningsgrense (µg/l)	≤ 0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,1	Antall
TnT, 4. generasjon	25		6			1	2	34
Access Accu TnI	3							3
Advia Centaur TnI-Ultra	4			3				7
Architect stat Troponin-I	4	2	1	4				11
Vitros Troponin I ES	1							1
Triage, Biosite					1			1

Endring av enhet for analysen

Ved innføring av hsTnT vil de troponinmetodene som hovedsaklig benyttes i Norge kunne måle svært lave konsentrasjoner. Det anbefales derfor at troponinene skifter enhet fra µg/l til ng/l, dvs. at «gamle» verdier multipliseres med en faktor på 1 000. Bakgrunnen for dette er at rapportering av analysesvar med tre desimaler lett kan føre til misforståelser, særlig ved muntlig formidling i hastesituasjoner. I Norge er det enighet om denne endringen både i Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi og Norsk Cardiologisk Selskap, men internasjonale anbefalinger foreligger ennå ikke.

Rutiner for kvalitetskontroll

Den analytiske variasjonskoeffisienten som ble funnet i denne undersøkelsen (fig 1) er i samme størrelsesorden som rapportert i tidligere studier (4–10). Enkelte laboratorier utfører imidlertid ikke systematisk kvalitetskontroll, mens andre fulgte presisjonen ved fire ulike konsentrasjoner. Laboratorier som analyserer troponiner må utføre daglig intern kvalitetskontroll, med beregning av total variasjonskoeffisient, inkludert lott-til-lott-variasjon for reagenser, kalibratorer og kontrollmateriale. Lott-til-lott-variasjon oppstår fordi disse komponentene er produsert i serier (lotter), som aldri er nøyaktig like. Det anbefales at presisjonen følges ved to ulike konsentrasjoner, der den laveste bør være nær beslutningsgrensen for akutt hjerteinfarkt. Laboratoriet bør iverksette tiltak dersom analysekvaliteten i dette nivået forringes, dvs. dersom analytisk variasjonskoeffisient over lengre tid ligger vesentlig over 10 %. Intern kvalitetskontroll bør også utføres for å overvåke riktigheten av analy-

sen. Gjentatte avvik i samme retning tolkes som avvik i riktighet (systematisk avvik), og korrigerende tiltak bør da vurderes. Til slutt vil vi presisere at laboratoriene må delta i eksterne kvalitetskontrollprogrammer.

Konklusjon

For alle troponinmetodene i Norge finnes ulike rutiner for tolking, kvalitetssikring og rapportering av resultater, og internasjonale retningslinjer følges bare delvis. For å sikre enhetlig infarktidiagnostikk og god analysekvalitet er det utarbeidet anbefalinger for bruk av troponiner i Norge.

Takk til Gunn Berit Berge Kristensen og Pål Rustad for at vi fikk benytte Norsk klinisk-kjemisk kvalitetssikrings adresseliste ved utsendelse av spørreskjemaene.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Apple FS, Jesse RL, Newby LK et al. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007; 115: e352–5.
2. Otterstad JE, Platou ES, Mangschau A et al. Hjerterinfarkt. Diagnostikk og behandling. *Hjerteforum* 2007; 20 (suppl 1). http://www.hjerte.no/asset/39612/1/39612_1.pdf (3.12.2009).
3. Alpert JS, Thygesen K, Jaffe A et al. The universal definition of myocardial infarction: a consensus document: ischaemic heart disease. *Heart* 2008; 94: 1335–41.
4. Tate JR, Ferguson W, Bais R et al. The determination of the 99th percentile level for troponin assays in an Australian reference population. *Ann Clin Biochem* 2008; 45: 275–88.
5. Lam Q, Black M, Youdell O et al. Performance evaluation and subsequent clinical experience with the Abbott Automated Architect STAT Troponin-I assay. *Clin Chem* 2006; 52: 298–300.
6. Panteghini M, Pagani F, Yeo KT et al. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. *Clin Chem* 2004; 50: 327–32.
7. Prontera C, Fortunato A, Storti S et al. Evaluation of analytical performance of the Siemens ADVIA TnI ultra immunoassay. *Clin Chem* 2007; 53: 1722–3.
8. van de Kerkhof D, Peters B, Scharnhorst V. Performance of the Advia Centaur second-generation troponin assay TnI-Ultra compared with the first-generation cTnI assay. *Ann Clin Biochem* 2008; 45: 316–7.
9. Hubl W, Demant T, Gladrow E. Evaluation of the ARCHITECT STAT troponin-I assay. *Clin Lab* 2005; 51: 251–5.
10. Zaninotto M, Mion MM, Novello E et al. Short communication: Precision performance at low levels and 99th percentile concentration of the Access([R]) AccuTnI([R]) assay on two different platforms. *Clin Chem Lab Med* 2009; e-publisert 10.2.2009.
11. Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi. NSMBs anbefalinger vedrørende TnI metoder. NSMBs anbefalinger ved overgang til hs-TnT metode. www.legeforeningen.no/id/10047.0 (3.12.2009).
12. Pulkki K, Suvisaari J, Paul Collinson et al. A pilot survey of the use and implementation of cardiac markers in acute coronary syndrome and heart failure across Europe. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 227–34.

Manuskriptet ble mottatt 24.2. 2009 og godkjent 3.12. 2009. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.