
Nasjonale anbefalinger for tolkning av troponinverdier ved diagnostikk av akutt hjerteinfarkt

RETNINGSLINJER

KRISTIN M. AAKRE

Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland universitetssjukehus, Bergen
og
Norsk klinisk-kjemisk Kvalitetssikring, Haraldsplass diakonale sykehus, Bergen
og
Norsk selskap for Medisinsk Biokjemis arbeidsgruppe for troponiner

SVEIN ROTEVATN

og
Norsk Cardiologisk Selskap invasiv arbeidsgruppe

TOR-ARNE HAGVE

Norsk selskap for Medisinsk Biokjemis arbeidsgruppe for troponiner
og
Tverrfaglig laboratoriemedisin og medisinsk biokjemi, Akershus
Universitetssykehus, Lørenskog

BJØRN BENDZ

Norsk Cardiologisk Selskap invasiv arbeidsgruppe
og
Kardiologisk overvåkning, Kardiologisk avdeling, Rikshospitalet, Oslo
Universitetssykehus, Oslo

SVERRE LANDAAS

Norsk selskap for Medisinsk Biokjemis arbeidsgruppe for troponiner
og
Avdeling for medisinsk biokjemi, Oslo Universitetssykehus, Oslo

BAKGRUNN

I 2012 ble den tredje universelle definisjon av akutt hjerteinfarkt publisert. For å implementere denne i Norge har en arbeidsgruppe nedsatt av Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi og Norsk Cardiologisk Selskap utarbeidet en detaljert nasjonal anbefaling for diagnostikk av akutt hjerteinfarkt.

MATERIALE OG METODE

Den norske anbefalingen er hovedsakelig basert på den tredje universelle definisjon av akutt hjerteinfarkt, samt artikler funnet ved litteratursøk i PubMed og erfaringer den nasjonale arbeidsgruppen hadde mtp implementering av en tidligere nasjonal anbefaling.

RESULTATER

I tråd med anbefalingen fra ESC/ACCF/AHA/WHF og tilleggs publikasjoner fra ESC anbefales nøyaktig klinisk og bildediagnostisk undersøkelse kombinert med en vurdering av troponinkonsentrasjoner og endringer i disse innenfor gitte tidsintervall. For å avgjøre hva som er en signifikant troponin endring må naturlige svingninger i troponinkonsentrasjon på bakgrunn av analytisk og biologisk variasjon sees i forhold til endringer ved akutt sykdom.

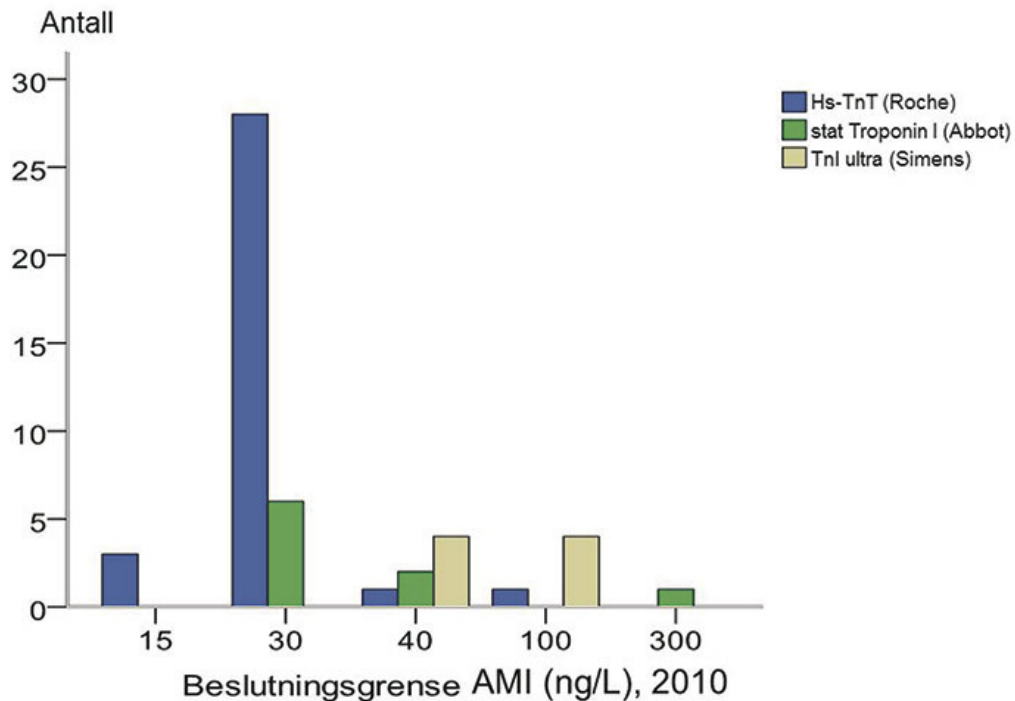
FORTOLKNING

Det er gitt en anbefaling for å fremme enhetlig infarktdiagnostikk i Norge. Denne er i tråd med internasjonale anbefalinger og uten særskilte lokale tilpassinger. Krav til analysekvalitet er vurdert.

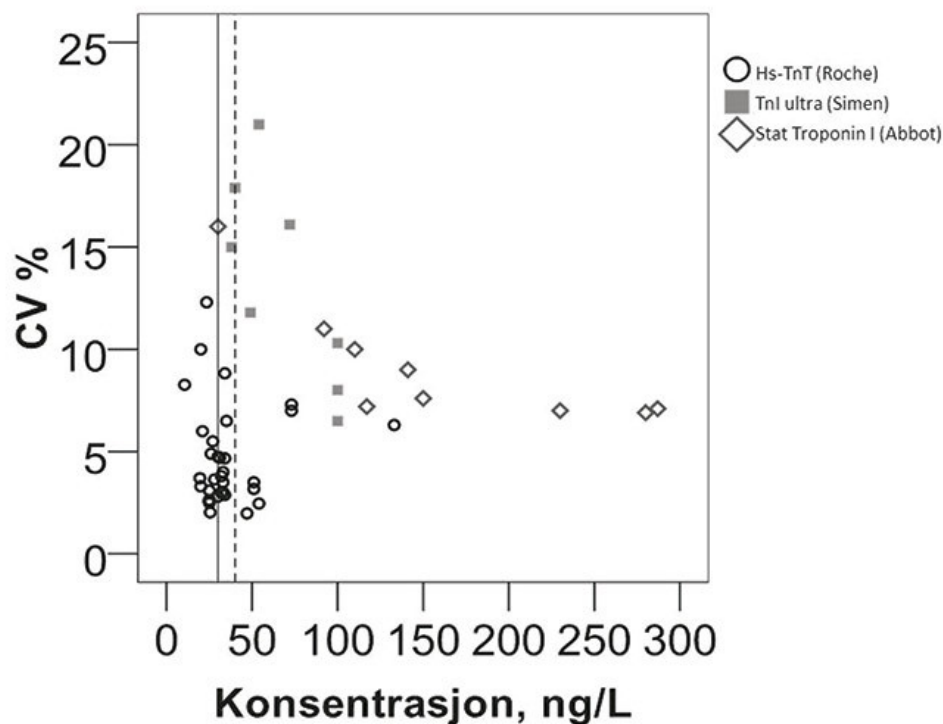
Innledning

I 2009 ble den høysensitive Troponin T (TnT) metoden implementert i Norge. For å sikre at analyseresultatene skulle tolkes likt og at man skulle oppnå en mest mulig enhetlig infarktdiagnostikk oppnevnte Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi en arbeidsgruppe. Denne gjennomførte en undersøkelse blant norske sykehus som viste at det ble benyttet svært mange ulike beslutningsgrenser for troponiner ved diagnostikk av akutt hjerteinfarkt (AMI): Tre ulike grenser ble benyttet for TnT (28 laboratorier) og for de to vanligste Troponin I (TnI) metodene (16 laboratorier) ble åtte ulike beslutningsgrenser benyttet (1). På bakgrunn av dette ble det i 2009 gitt en nasjonal anbefaling vedrørende infarktdiagnostikk. Erfaringene etter det var positive, en etterundersøkelse gjort i 2010 viste at anbefalingen i stor grad var implementert (fig 1).

De fleste benyttet den anbefalte grense (30 ng/l) for TnT. For TnI metodene var 99-prosentilen, evt. en høyere grense benyttet dersom metoden hadde stor analytisk variasjon (CV) ved 99 prosentilen (fig 2). I forbindelse med publiseringen av «The third universal definition of myocardial infarction» utarbeidet av ESC/ACCF/AHA/WHF (2) har en arbeidsgruppe nedsatt av Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi og Norsk Cardiologisk Selskap utarbeidet en oppdatert nasjonal anbefaling for diagnostikk av akutt hjerteinfarkt.



Figur 1. Diagnostiske beslutningsgrenser for akutt hjerteinfarkt (AMI) brukt ved norske sykehus i 2010. For TnT var den anbefalte beslutningsgrense 30 ng/l. For de to TnI metodene (stat TnI (Abbot): 99-prosentil 30 ng/l og TnI ultra (Simens): 99-prosentil 40 ng/l) var det anbefalt å bruke 99-prosentil evt. en høyere grense dersom analytisk CV ved 99-prosentil var > 10 %.



Figur 2. Analytisk CV norske laboratorier oppnådde for de ulike troponinmetodene i 2010. Den høyere analytiske variasjonen sett for TnI metodene kan forklare at noen av laboratoriene valgte å anbefale en høyere beslutningsgrense enn 99-prosentil

Metode

I den norske anbefalingen er det ikke gjort spesielle lokale tilpasninger som strider med det internasjonale konsensusdokumentet (2). På de punkter der dette gir rom for tolkning, har man basert på studiene fremkommet etter litteratursøk i PubMed og felles erfaringsgrunnlag blitt enig om en norsk praksis. Litteratursøket var spesielt rettet mot å kunne avklare følgende problemstillinger: «Hvilke grenser bør anbefales som 99-prosentil», «hva er, ut fra analytisk og biologisk variasjon samt observasjoner hos pasienter med akutt hjertesykdom, en signifikant troponinendring forenelig med akutt MI», og «hvilke analytiske kvalitetskrav bør man stille til troponinmetodene». Egne litteraturarkiv, gruppens kliniske og laboratoriefaglige kunnskap, samt erfaringer fra implementeringen av den anbefaling som ble gitt i 2009, ble også vektlagt.

Anbefaling for tolkning av troponinverdier

For å stille diagnosen akutt hjerteinfarkt skal følgende forutsetninger være til stede:

- Det skal foreligge et relevant klinisk bilde eller bildediagnostiske funn (minst ett av funnene under må være tilstede):
 - Symptomer forenlig med koronar iskemi
 - Nye signifikante ST-segment/T-bølge forandringer eller nytt venstre grenblokk
 - Utvikling av nye patologiske Q-bølger i EKG.

- Bildefremstilling av nytt tap av viabelt myokard eller nytilkommet patologisk regional veggbevegelse
- Påvisning av intrakoronar trombe
- Det skal påvises minst ett troponinresultat med en verdi høyere enn 99-prosentilen for metoden (definert i en hjerterfrisk referansepopulasjon, se tabell 1) og en signifikant endring i to påfølgende troponinkonsentrasjoner definert som:
 - Dersom initial troponin konsentrasjon er under eller lik 99-prosentilen, skal det foreligge minst 50 % endring mellom det første og senere analyseresultat (forutsetter bruk av høy sensitive metoder).
 - Dersom initial troponinkonsentrasjon ligger høyere enn 99-prosentilen, kan en endring mellom det første og senere analyseresultat på minst 20 % være forenelig med akutt hjerteinfarkt (forutsetter bruk av høy sensitive metoder).
- Troponinkonsentrasjonen bør måles ved innkomst og 3 – 6 timer senere. Minimum observasjonstid i sykehus bør være 6 timer og ved uklare funn kan det være behov for lengre observasjon og ytterligere målinger.
- For prosedyrerelaterte hjerteinfarkt i tilknytning til PCI eller bypass kirurgi gjelder spesielle grenser for troponinstigning, hhv 5 ganger og 10 ganger over 99-prosentilen, se (2) for nærmere informasjon.
- Det skal det brukes troponinanalysemetoder med tilfredsstillende analytisk kvalitet og sensitivitet.

Tabell 1

angir arbeidsgruppens anbefaling for hvilke 99-prosentiler (diagnostiske beslutningsgrenser) som bør implementeres for de metodene som er relevante i Norge i 2013.

Metode	99 prosentil (ng/l)
Hs-Troponin T (Roche)	14*
Hs-Troponin I (Abbot)	26**
stat Troponin I (Abbot)	30
TnI ultra (Siemens)	40
Troponin I ES (Vitros)	34
[i]	

[i] * 99-prosentil er 9 ng/l for kvinner og 16 ng/l for menn (5)

** 99-prosentil er 16 ng/l for kvinner og 34 ng/l for menn (data fra produsent)

Endringene i tolkningen av kardiale biomarkører som er gitt i den nye anbefalingen innebærer at flere analyseresultat blir definert som forenelig med akutt hjerteinfarkt. Dette medfører en risiko for overdiagnostisering og for å unngå dette er det viktig å innskjerpe krav til klinisk vurdering, inklusiv EKG og bildediagnostikk.

Bakgrunn for anbefalingen

Bruk av 99-prosentil som beslutningsgrense for akutt hjerteinfarkt

Internasjonalt er det anbefalt at man som diagnostisk beslutningsgrense for akutt hjerteinfarkt (AMI) skal benytte 99-prosentilen for den troponinmetoden man bruker (2). Ulike studier finner imidlertid ulike 99-prosentiler for de troponinmetodene som i dag er kommersielt tilgjengelige i Norge. Kvinner har lavere verdier enn menn og yngre har lavere verdier enn eldre. Ved undersøkelse av ulike populasjoner, dersom man for eksempel inkluderer flere pasienter med komorbiditet, flere eldre (> 65 år) eller flere menn, vil høyere 99-prosentiler påvises (3) – (5). I enkelte populasjoner er det funnet en 99-prosentil på over 80 ng/l (4). Sensitiviteten for diagnosen AMI vil øke dersom man velger den lavest mulig tilgjengelig verdi som diagnostisk grense (dvs. den lavest påviste 99-prosentil for metoden), mens spesifisiteten kan bli tilsvarende redusert fordi kronisk forhøyede verdier da vil kunne sees i svært mange pasientgrupper (f.eks. kronisk nyresykdom, hjertesvikt, lungesykdom etc.). Arbeidsgruppen har diskutert valg av kjønns- og aldersstratifiserte 99-prosentiler, og konkludert med at det foreløpig er mangelfull dokumentasjon på effekten av dette og at det er fare for at det vil unødvendig komplisere den kliniske hverdagen og vanskeliggjøre implementering av en enhetlig infarktdiagnostikk. I tråd med internasjonal praksis har man derfor valgt å anbefale bruk av 99-prosentiler som er funnet i en presumtivt hjerterfrisk populasjon og angitt kun en verdi pr. metode (tab 1). I denne sammenheng vil arbeidsgruppen likevel understreke at kvinnelige pasienter med relevant klinikk som har troponinendringer over 50 % uten å overstige den felles angitte 99-prosentil, kan ha verdier som overstiger 99-prosentilen for kvinner (angitt under tabell 1). Slike pasienter kan ha iskemisk hjertesykdom og bør behandles med spesiell aktsomhet. Eldre (> 65 år) og/eller pasienter med komorbiditet som har stabile (≤ 20 % endring) forhøyede verdier over 99-prosentilen, skal ikke diagnostiseres som akutt hjerteinfarkt. Det samme gjelder ved forbigående troponinøkninger av ikke-iskemisk årsak; det er kjent at svært mange tilstander (f.eks. alvorlige infeksjoner, kardiotoxiske medikamenter, malignitet, hjertesvikt, hjerneslag, lungeemboli m.fl.) kan gi forbigående troponin økning og denne kan være tilsvarende stor det man ser ved små infarkter. Dette kvalifiserer like vel ikke for diagnosen akutt hjerteinfarkt med mindre man klinisk eller ved andre undersøkelser finner at troponin økingen er iskemi utløst (2).

Hvordan påvise endring (økning/fall) i troponin konsentrasjoner

Mange pasienter har stabile troponinverdier som er høyere enn 99-prosentilen uten at det foreligger iskemisk hjertesykdom. Dersom slike funn tolkes som AMI, vil man finne at troponinmålinger har lav spesifisitet for diagnosen, og en betydelig andel pasienter kan feilaktig bli diagnostisert med AMI (4). For å øke spesifisiteten har man derfor innført et diagnostisk tilleggskriterium; signifikant stigning eller fall i troponinkonsentrasjoner i løpet av et gitt tidsrom.

Hva er en signifikant endring?

Data vedrørende analytisk og biologisk variasjon tyder på at det hos hjerterfriske uten akutt myokardiskemi kan ses time til time variasjoner på inntil +46 % til –32 % (TnI) og ± 40 % til 85 % (TnT) (6) – (8). De relativt store variasjonene har sammenheng med at analytisk variasjon ved lave konsentrasjoner er høy og derfor i vesentlig grad påvirker den observerte totalvariasjonen. Hos pasienter med stabile forhøyede troponinverdier (ved slike konsentrasjoner er analytisk variasjon lav) er det derfor rimelig å forvente at den totale variasjonen i analyseresultater vil være betydelig lavere.

En annen tilnærming for å bestemme hva som er en signifikant endring er å se på hvordan troponinkonsentrasjonen endrer seg ved akutt hjerteinfarkt og hvordan det å inkludere prosentvis eller absolutte endringer i de diagnostiske kriteriene for AMI kan påvirke sensitivitet og spesifisitet for diagnosen (tab 2). I en studie finner man at diagnosen AMI best predikeres når det 2 timer etter innkomst kan påvises absolutte endringer større enn halvparten av konsentrasjonen for 99-prosentilen (9). Dette gir større diagnostisk nøyaktighet enn bruk av prosentvise endringer eller bruk av endringer sammen med 99-prosentilen. Disse funnene er senere verifisert i en annen studie fra samme miljø (10), men bruk av absolutte troponinendringer har foreløpig ikke fått internasjonal anvendelse. En svensk studie viser at 99 % av AMI pasienter 6 timer etter innkomst hadde en TnT stigning på 6 ng/l eller mer (4). Den samme studien finner også at 50 % av akutt innlagte pasienter med hjertesvikt, atrieflimmer, stabil angina eller brystsmerte som ikke fikk diagnosen AMI har TnT endringer på 9 % eller mindre, mens kun 2,5 % av disse pasientene i tidsrommet (6 timer) har TnT konsentrasjon endringer som overstiger 55 %. (4).

Tabell 2.

Sensitivitet og spesifisitet for diagnosen akutt hjerteinfarkt når det anvendes et delta kriterium sammen med eller uavhengig av* kravet om en verdi over 99-prosentil for metoden.

Metode	Endring	Tidsrom for endring (fra innkomst)	Sensitivitet	Spesifisitet	Ref.
TnI ultra (Simens)	20 %	24 timer	100	89	(20)
TnI ultra (Simens)	> 20 ng/l*	2 timer	93	91	(9)
TnI ultra (Simens)	> 131 ng/l	2 timer	76	89	(9)
Troponin I (Vitros)	30 %	6 timer	75	91	(21)
Hs-Troponin T (Roche)	20 %	2 timer	50	94	(22)
Hs-Troponin T (Roche)	20 %	3 timer	85	57	(23)
Hs-Troponin T (Roche)	117 %	3 timer	69	100	(23)
Hs-Troponin T (Roche)	> 8 ng/l	2 timer	90	87	(9)
Hs-Troponin T (Roche)	> 7 ng/l*	2 timer	89	93	(9)
Hs-Troponin T (Roche)	> 20 %	6 timer	75	58	(10)
Hs-Troponin T (Roche)	> 50 %	6 timer	53	88	(10)
Hs-Troponin T (Roche)	9,2 ng/l	6 timer	90	75	(10)
[i]					

På bakgrunn av det overstående synes det rimelig å støtte anbefalingen fra en arbeidsgruppe innen European Society of Cardiology om at man for å kunne definere en endring som signifikant bør se minst 50 % endringer i troponinkonsentrasjoner som ligger i nivå med 99-prosentilen eller lavere. For pasienter som kommer inn med en høy initial konsentrasjon av troponiner, enten på bakgrunn av at de har en kronisk forhøyet verdi eller fordi de innlegges sent i forløpet av en akutt episode, bør det kreves mindre endringer (20 %) for å stille diagnosen akutt infarkt (11).

Hvor lang observasjonstid bør kreves?

Nyere metoder kan ofte påvise troponinstigning allerede etter 2 – 4 timers observasjonstid (9, 12, 13). Ved analyse av hs-TnT synes en lengre observasjonstid å øke sensitiviteten for AMI noe (14). Den tidligere refererte svenske studien viste også at en observasjonstid på minimum 6 timer var nødvendig for å se troponinstigning hos 99 % av pasientene (4). Dersom man ikke benytter høysensitive metoder kan lengre observasjonstid (inntil 12 timer) være nødvendig.

Valg av metode, kvalitetskontroll og rapportering av resultater

Internasjonalt finns et scoring system for kvaliteten av troponinmetoder (15). Metoder som har 10 % eller lavere analytisk CV ved 99-prosentilen er klassifisert å være akseptable i forhold til gjeldende retningslinjer («guideline acceptable»). Videre rangeres metodene fra 1 til 4 etter i hvilken grad de gir kvantitative svar hos friske individer (dvs. et resultat som ligger over deteksjonsgrensen for metoden), de høysensitive metodene gir kvantitative svar på nivå 3 – 4, dvs. hos mer enn 75 % av friske individer.

Det hevdes imidlertid at de diagnostiske egenskaper for testen endres lite selv om analytisk variasjon ved 99-prosentilen er mellom 10 til 20 % (16). Internasjonalt er det derfor fremdeles akseptert å bruke metoder som ved 99-prosentilen har analytisk CV opp mot 20 % (15, 17). Disse har vanligvis målbare resultater hos en del friske individer, men ikke så mange som 50 %, og er karakterisert som klinisk brukbare («clinical usable») (18). De metoder som har dårligere analytisk CV enn 20 % ved 99-prosentilen er ikke anbefalt å bruke. Det samme gjelder instrumenter/metoder der 99-prosentilen ikke kan bestemmes pga dårlig analytisk sensitivitet (dvs. manglende mulighet for å få målbare resultater hos friske individer). International Federation of Clinical Chemistry har laget en oversikt over de ulike metoder som er tilgjengelig og deres karakteristika. Denne finnes på:

www.ifcc.org/media/102199/IFCC_Troponin_Table_vDec_2010_FINAL_ng_L_28Jan11.pdf

Alle som analyserer troponiner må delta i eksterne kvalitetskontrollprogrammer og utføre daglig intern kvalitetskontroll. Total analytisk CV (inkludert lot skifter for reagens og kalibrator) bør følges ved minst to ulike konsentrasjoner, og for at man skal kjenne analytisk variasjon i klinisk relevant område bør den laveste konsentrasjonen svare til 99-prosentilen for metoden. Som tidligere nevnt bør denne analytiske CV, i rutinebruk på eget laboratorium, minimum være under 20 %. Dersom man skal aksjonere (stille infarktdiagnose) på bakgrunn av 20 % endringer i troponinkonsentrasjoner må det imidlertid kreves betydelig lavere analytisk variasjon.

Internasjonalt har det vært foreslått at man kan reagere på 20 % endringer dersom man har analytisk variasjon på 6 – 7 %, men denne anbefalingen tar ikke hensyn til biologisk variasjonsdata (19) og gir derfor noe økt risiko for falske positive diagnoser. Per i dag er det kun de høysensitive metodene som har god nok presisjon ved 99-prosentilen til at man kan reagere på 20 % endringer og for øvrige metoder må man heve innslagspunktet for dette til en konsentrasjon hvor man har lav analytisk CV. Kravene til analytisk kvalitet gjelder også for pasientnære instrumenter.

For de høysensitive metodene kan analysesvar nær deteksjonsgrensen for analysen ha interesse på tross av stor analytisk usikkerhet. Disse bør rapporteres i forskningssammenheng eller dersom de kliniske miljøer ønsker det.

LITTERATUR

1. Aakre KM, Landaas S, Hagve TA. Bruk av troponinmålinger i norske sykehus. Tidsskr Nor Legeforen 2010; 130: 278 – 81. [PubMed]
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2012; 33: 2551 – 67. [PubMed] [CrossRef]
3. Collinson PO, Heung YM, Gaze D et al. Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays. Clin Chem 2012; 58: 219 – 25. [PubMed] [CrossRef]
4. Hammarsten O, Fu ML, Sigurjonsdottir R et al. Troponin T percentiles from a random population sample, emergency room patients and patients with myocardial infarction. Clin Chem 2012; 58: 628 – 37. [PubMed] [CrossRef]
5. Saenger AK, Beyrau R, Braun S et al. Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. Clin Chim Acta 2011; 412: 748 – 54. [PubMed] [CrossRef]
6. Vasile VC, Saenger AK, Kroning JM et al. Biological and analytical variability of a novel high-sensitivity cardiac troponin T assay. Clin Chem 2010; 56: 1086 – 90. [PubMed] [CrossRef]
7. Wu AH, Lu QA, Todd J et al. Short- and long-term biological variation in cardiac troponin I measured with a high-sensitivity assay: implications for clinical practice. Clin Chem 2009; 55: 52 – 8. [PubMed] [CrossRef]
8. Frankenstein L, Wu AH, Hallermayer K et al. Biological variation and reference change value of high-sensitivity troponin T in healthy individuals during short and intermediate follow-up periods. Clin Chem 2011; 57: 1068 – 71. [PubMed] [CrossRef]
9. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. Circulation 2011; 124: 136 – 45. [PubMed] [CrossRef]
10. Mueller M, Biener M, Vafaie M et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with

- increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2012; 58: 209 – 18. [PubMed] [CrossRef]
11. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012; 33: 2252 – 7. [PubMed] [CrossRef]
 12. Macrae AR, Kavsak PA, Lustig V et al. Assessing the requirement for the 6-hour interval between specimens in the American Heart Association Classification of Myocardial Infarction in Epidemiology and Clinical Research Studies. *Clin Chem* 2006; 52: 812 – 8. [PubMed] [CrossRef]
 13. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361: 858 – 67. [PubMed] [CrossRef]
 14. Biener M, Mueller M, Vafaie M et al. Comparison of a 3-hour versus a 6-hour sampling-protocol using high-sensitivity cardiac troponin T for rule-out and rule-in of non-STEMI in an unselected emergency department population. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1134 – 40; 167: 1134 – 40. [PubMed] [CrossRef]
 15. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem* 2009; 55: 1303 – 6. [PubMed] [CrossRef]
 16. Apple FS, Parvin CA, Buechler KF et al. Validation of the 99th percentile cutoff independent of assay imprecision (CV) for cardiac troponin monitoring for ruling out myocardial infarction. *Clin Chem* 2005; 51: 2198 – 200. [PubMed] [CrossRef]
 17. Jaffe AS, Apple FS, Morrow DA et al. Being rational about (im)precision: a statement from the Biochemistry Subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the definition of myocardial infarction. *Clin Chem* 2010; 56: 941 – 3. [PubMed] [CrossRef]
 18. Apple FS, Collinson PO. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012; 58: 54 – 61. [PubMed] [CrossRef]
 19. Wu AH, Jaffe AS, Apple FS et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines: use of cardiac troponin and B-type natriuretic peptide or N-terminal proB-type natriuretic peptide for etiologies other than acute coronary syndromes and heart failure. *Clin Chem* 2007; 53: 2086 – 96. [PubMed] [CrossRef]
 20. Casals G, Filella X, Augé JM et al. Impact of ultrasensitive cardiac troponin I dynamic changes in the new universal definition of myocardial infarction. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 964 – 8. [PubMed] [CrossRef]
 21. Apple FS, Pearce LA, Smith SW et al. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. *Clin Chem* 2009; 55: 930 – 7. [PubMed] [CrossRef]

22. Aldous SJ, Richards AM, Cullen L et al. Early dynamic change in high-sensitivity cardiac troponin T in the investigation of acute myocardial infarction. Clin Chem 2011; 57: 1154 – 60. [PubMed] [CrossRef]
23. Giannitsis E, Becker M, Kurz K et al. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. Clin Chem 2010; 56: 642 – 50. [PubMed] [CrossRef]
-

Publisert: 12. november 2013. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.13.0647

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 18. juli 2026.