

Patientennahe Bestimmung der Troponine zur Diagnostik akuter Koronarsyndrome

Near-patient Testing of Troponins for the Diagnosis of Acute Coronary Syndromes

G. Hafner¹, D. Peetz², F. Dati³

Zusammenfassung: Die Point-of-care (POC) oder patientennahe Untersuchung ermöglicht die Bestimmung der kardialen Troponine in der Notaufnahme, der Intensivstation oder dem Herzkatheterlabor, wo therapeutische Strategien auf den Testergebnissen dieser Marker aufbauen. Gegenwertig sind qualitative wie quantitative Tests für Myoglobin, CK-MB, natriuretisches Peptid und die Troponine T und I verfügbar, die auch als Routineteste auf verschiedenen Analysenautomaten angeboten werden. Während die ersten POC-Untersuchungen mit qualitativen Troponin-Testen durchgeführt wurden, sind in den neueren Studien quantitativ auswertbare Tests verwendet worden. In allen bisherigen Untersuchungen konnte jedoch nicht eindeutig gezeigt werden, ob die Bestimmung mittels POC-Testung auf das „Outcome“ der Patienten wirklich einen Einfluss hat oder nicht. Deswegen sollte sich die Entscheidung bezüglich Umsetzung eines POCT-Konzeptes zur Diagnostik kardialer Ischämien nach den örtlichen Gegebenheiten, den logistischen und organisatorischen Möglichkeiten, der Gewährleistung eines effektiven Qualitätsmanagement-Systems und der Kostensituation richten.

Schlüsselwörter: Point-of-care Testung; kardiales Troponin T; kardiales Troponin I.

Summary: The point-of-care (POC) or “near-patient” testing allows a determination of cardiac troponins to be performed in locations such as the emergency department or the coronary care unit where decisions on treatment are based on the results of these assays. At present, there exist qualitative as well as quantitative assays for myoglobin, CK-MB, brain natriuretic peptide, troponin I, and troponin T comparable to routine assays performed on the different clinical chemistry analyzers. Whereas in previous studies qualitative troponin POC testing was used, nowadays quantitative assays have been performed. However, all these studies

could not prove definitely whether POC testing affects the patient “outcome” or the process of care. As long as such aspects are not clarified clinically, the decision-making process in favor or against the implementation of POC testing of cardiac markers should be based upon the local factors, the logistic and organizational possibilities, the presence of an effective quality management system and, last but not least, upon the costs.

Keywords: point-of-care testing; cardiac troponin T; cardiac troponin I.

Jährlich werden mehrere hunderttausend Patienten mit Verdacht auf Myokardinfarkt (MI) in die Notaufnahmen der Kliniken eingeliefert. Etwa die Hälfte dieser Patienten weist ein normales oder nicht eindeutig auf einen akuten MI hinweisendes Elektrokardiogramm (EKG) auf, sodass die Diagnose eines MI nicht klar abzuleiten ist. Daher ist es auch nicht verwunderlich, dass Statistiken zufolge rund 10% der MI-Patienten ohne Sicherung der Diagnose wieder aus der Notaufnahme entlassen werden [1]. Hinzu kommt die nicht unbeträchtliche Zahl der MI-Patienten mit inadäquaten therapeutischen Maßnahmen aufgrund eines nicht-eindeutigen EKG's und/oder von unklaren Symptomen [2, 3]. Nicht zuletzt aus diesen Gründen werden serielle Bestimmungen biochemischer Herzmarker als essentieller Bestandteil zur Bestätigung bzw. zum Ausschluss des akuten MI's benötigt [4]. Darüber hinaus zeigen die neuen biochemischen Marker einen hohen prädiktiven Wert für den weiteren klinischen Verlauf der Patienten [5, 6]. Auch das therapeutische Vorgehen wird maßgeblich von den Messwerten der kardialen Marker beeinflusst [7, 8].

Konsequenterweise wurden daher vor drei Jahren diese auf zahlreichen Untersuchungen basierenden Erkenntnisse über die Bedeutung der kardialen Marker auch in verschiedenen neuen Richtlinien zur Diagnostik akuter Koronarsyndrome in mehreren Konsensuspapieren der europäischen und amerikanischen Gesellschaften für Kardiologie aufgenommen [9, 10]. In diesen Richtlinien wird nicht nur ausdrücklich auf die Bedeutung der myokardialen Ischämie marker hingewiesen, es werden auch eindeutige Anforderungen an die Analytik der Labortests zur Bestimmung dieser Marker gestellt.

¹Zentrum für Labormedizin und Mikrobiologie, Essen; ²Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Mainz; ³IVD-Consulting, Marburg

Korrespondenz: PD Dr. Gerd Hafner, Zentrum für Labormedizin und Mikrobiologie, Herwarthstr. 100, 45138 Essen, Deutschland
Fax: +49 20 1897 3009
E-mail: g.hafner@elisabeth-essen.de

Kriterien für die MI-Diagnostik

Zusammengefasst wurden folgende Empfehlungen ausgesprochen:

- Bevorzugte biochemische Marker sind kardiales Troponin I bzw. Troponin T (cTnI, cTnT). Messungen sollten bei Aufnahme, nach 6–9 h und 12–24 h durchgeführt werden. Eine sehr frühe Diagnostik kann mit Myoglobin oder mit CK-MB durchgeführt werden, danach sollte eine weitere Analyse zur endgültigen Bestätigung mit einem herzmuskelspezifischen Marker (Troponin I oder T) erfolgen. Sollte kein Troponin-Test zur Verfügung stehen, kann alternativ die Bestimmung der CK-MB-Konzentration erfolgen.
- Der Grenzwert d. h. die Entscheidungsgrenze für einen bestimmten Troponin-Assay ist der Wert oberhalb der 99. Perzentile einer Referenz-Kontrollgruppe. Die vom Hersteller angegebenen Referenzwerte sollen von jedem Labor unter den dort geltenden Bedingungen überprüft werden.
- Die Impräzision (Variationskoeffizient – VK) des jeweils verwendeten Troponin-Testes sollte $\leq 10\%$ im Bereich der Entscheidungsgrenze betragen.
- Jede gemessene Troponin-Konzentration über der Entscheidungsgrenze (99. Perzentile) der Troponin-Werte einer Referenz-Kontrollgruppe ist gleichbedeutend mit dem Nachweis einer myokardialen Nekrose.
- Das Ausmaß der Troponin-Erhöhung steht in Bezug zum klinischen Risiko.
- Bestimmungen der Enzymaktivitäten von CK, AST und LDH sollten zur Diagnostik myokardialer Ischämien nicht mehr verwendet werden.

Diese Richtlinien weichen von den bis vor kurzem geltenden Kriterien der WHO zur Infarkt-diagnostik sehr deutlich ab, indem sie den biochemischen Markern, insbesondere aber den kardialen Troponinen, eine herausragende Bedeutung im Rahmen der Diagnostik akuter Koronarsyndrome beimessen. Die hohe diagnostische Wertigkeit der kardialen Marker ist aber verknüpft mit einer hohen Anforderung an die Analytik, die derzeit noch nicht von allen Assays erfüllt werden kann [11].

Nur bedingt umzusetzen ist die Forderung, dass die Impräzision des Troponin-Testes an der Entscheidungsgrenze $\leq 10\%$ betragen sollte. Dies wird von den länger auf dem Markt befindlichen Testen gar nicht und von den neueren Entwicklungen nur zum Teil erfüllt. Geht man davon aus, dass Patienten ohne koronare Herzkrankheit keine Freisetzung kardialer Troponine aus dem zytosolischen Pool aufweisen, sollte eine Troponin-Konzentration von $0\ \mu\text{g/l}$ gemessen werden. Entsprechend sollten die zu erwartenden Messwerte für die 99. Perzentile einer gesunden Referenz-Kontrollgruppe um $0\ \mu\text{g/l}$ bzw. deutlich unterhalb einer Konzentration von $0,1\ \mu\text{g/l}$ liegen. Dieser Wert kann jedoch mit den meisten derzeit verfügbaren Testen für cTnI nicht valide gemessen werden. Die errechneten Werte für die 99. Perzentile liegen bei einigen Troponin I-Tests daher auch zwischen $0,1$ und $0,5\ \mu\text{g/l}$ (Tab. 1). Einige der angegebenen Werte sind Daten aus eigenen Untersuchungen, da hierzu von manchen Herstellern noch keine Validationsangaben vorliegen (siehe unten: Standardisierung). Bei Testen mit entsprechend hoher Sensitivität liegen die Messwerte für die 99. Perzentile unter $0,03\ \mu\text{g/l}$.

Berücksichtigt man weiterhin, dass die Nachweisgrenze dieser sensitiven Teste etwa bei $0,01\ \mu\text{g/l}$ liegt,

Tabelle 1 Leistungsdaten verschiedener Troponin-Assays (POC-Systeme kursiv)

Test/System	Hersteller	Impräzision $\leq 10\%$ [$\mu\text{g/l}$]	Impräzision $\leq 20\%$ [$\mu\text{g/l}$]	99. Perzentile [$\mu\text{g/l}$]
Troponin T				
<i>Cardiac T</i>	<i>Roche</i>	?	?	?
Elecsys	Roche	0,06	0,03	<0,03
Troponin I				
<i>Triage Cardiac</i>	<i>Biosite</i>	?	?	?
<i>Stratus CS</i>	<i>Dade Behring</i>	0,06	0,03	<0,07
<i>Alpha Dx</i>	<i>Sigma</i>	0,3	?	<0,15
Dimension	Dade Behring	0,14	0,08	<0,07
AxSYM	Abbott	0,84	0,45	<0,30
ACS:180	Bayer	?	0,05	<0,10
LIAISON	Byk-Sangtec	0,05	0,03	<0,03
IMMULITE	DPC Biermann	0,70	0,35	<0,48
Access	Beckman Coulter	0,06	0,03	<0,04

ist offenkundig, dass eine Impräzision von $\leq 10\%$ bei Konzentrationen bis $0,03\ \mu\text{g/l}$ nur bedingt erreicht werden. Aus den derzeit verfügbaren Daten ist ersichtlich, dass für die mit den meisten Troponin I-Tests gemessene 99. Perzentile einer gesunden Referenz-Kontrollgruppe eine Impräzision von $< 20\%$ gegeben ist.

Anforderungen an die POC-Diagnostik

Aufgrund dieser sehr weitgehenden Anforderungen an die Routineanalytik ist einsichtig, dass die POC-Diagnostik denselben Kriterien genügen muss, wenn sie nicht schon von vornherein als analytisch unterlegen und damit als weit weniger sensitiv gelten soll.

Wesentliche Bestandteile für die Beurteilung der Leistungsfähigkeit der POC-Teste sollten daher sein [12]:

Antikörperspezifität

Eine besondere Bedeutung gewinnt dieser Aspekt bei den cTnI-Testen, da dieses Molekül im Gegensatz zum cTnT in einer Anzahl von Varianten im Blut anzutreffen ist. Die Antikörper dürfen nicht gegen die terminalen Epitope des Moleküls gerichtet sein, da diese Anteile sehr rasch proteolytisch, in Abhängigkeit vom Ausmaß der Ischämie, abgespalten werden [13]. Neben intaktem cTnI können dabei mehr als 10 verschiedene Varianten auftreten [13]. Da cTnI auch in komplexer Form, gebunden an Troponin C bzw. an Troponin C/T, im Blut nachweisbar ist, muss der Antikörper auch diese Verbindungen erkennen [14]. Last but not least wurden oxidierte, reduzierte und phosphorylierte Formen des Moleküls im Blut festgestellt, die ebenfalls nachgewiesen werden müssen [15]. Wesentlich für den Nachweis ist dabei, dass alle, insbesondere die mengenmäßig größten Anteile, wie z. B. der Troponin I/C-Komplex, das intakte cTnI und der Gesamt-Troponin-Komplex, vergleichbare Signalintensitäten ergeben, da die verschiedenen Moleküle in ihrer Konzentration im Blut stark vom Zeitpunkt nach der Ischämie abhängig sind [15]. cTnT konnte bisher nur als freies bzw. im Gesamt-Troponin-Komplex im Blut nachgewiesen werden, sodass die für Troponin I-Teste wesentlichen Aspekte beim Troponin T-Test eher von untergeordneter Bedeutung sein sollten.

Kalibration

Zusammen mit den unterschiedlichen Antikörperspezifitäten sind die unterschiedlichen für die Kalibration verwendeten Troponin I-Präparationen verantwortlich für die Diskrepanzen in den Testergebnissen. Auch die unterschiedlichen Reinigungsschritte des Standardmaterials haben letztendlich einen Einfluß auf das Testergebnis. Hier ist eine Harmonisierung in der Standardisierung der Troponin I-Teste, möglicherweise auf der Basis der von der Standardisierungskommission der AACC vorgestellten Präparation, dringend wünschenswert [16, 17]. Ein wesentlicher Vorteil der Standardisie-

rung wäre die Verfügbarkeit einheitlicher Referenzwerte und Entscheidungsgrenzen für alle Troponin I-Assays. Zurzeit ist es unabdingbar, dass für jeden Test diese Daten separat bestimmt werden müssen. Bei einzelnen Assays liegen keine ausreichend validierten Angaben hierzu vor. Das Standardmaterial, das in den Routine- bzw. POC-Testen desselben Herstellers verwendet wird, ist jedoch identisch.

Funktionelle Sensitivität und Entscheidungsgrenzen

Nach wie vor ist die Ermittlung der funktionellen Sensitivität die effektivste Untersuchung zur Charakterisierung der Leistungsfähigkeit der Teste im unteren Messbereich. Diese Daten sind Voraussetzung für die Überprüfung einer Impräzision (VK) von $\leq 10\%$ an der Entscheidungsgrenze für die Diagnose Myokardinfarkt entsprechend der neuen Richtlinien [9, 10].

Interferenzen

In der Vergangenheit erschienen immer wieder Mitteilungen in der Literatur über Interferenzen einzelner Teste insbesondere mit sogenannten heterophilen Antikörpern, z. B. Rheumafaktoren oder humane Anti-Maus-Antikörper, die ein positives Troponin-Ergebnis vortäuschen können [18]. Diese falsch-positiven Resultate können nicht nur gefährliche Prozeduren nach sich ziehen, sie sind bedingt durch die Folgemassnahmen auch kostenintensiv. Untersuchungen hierzu im Rahmen der Evaluierung der Assays sind notwendig.

Messbereich und Matrixeffekte

Im Vergleich zu den Routinetesten können durch die unterschiedliche Technologie der POC-Teste die Messbereiche eingeschränkt sein. Sollte es die klinische Situation aber erforderlich machen, dass ein quantitatives Messergebnis durch Verdünnung des Probenmaterials erstellt werden muss, muss gewährleistet sein, dass es zu keinen Abweichungen des Messergebnisses durch die Verdünnung der Probe d. h. durch Effekte der Matrix kommt.

Teststabilität

Aufgrund von Untersuchungen des IFCC-Komitees zur Standardisierung von Herzmarkern gibt es Hinweise, dass die *in vitro*-Stabilität des cTnI in Zusammenhang mit dem verwendeten Test zu sehen ist [11]. Angaben hierzu sollten daher von den Testherstellern verfügbar sein.

Probenmaterial

Die Verwendung unterschiedlicher Probenmaterialien sollte auch bei POC-Testen möglich sein. Aus den Untersuchungen der Routineteste ist bekannt, dass für bestimmte Tests nicht nur zwischen Serum- und Plasmaproben zum Teil erhebliche Messwert-Unterschiede zu sehen sind, auch bei Verwendung unterschiedlicher Plasmaproben (EDTA, Heparinat, Citrat) können Diskrepanzen auftreten [11]. Es ist bekannt, dass Heparin an das Troponin-Molekül binden kann und so die Im-

munreaktivität in Abhängigkeit sowohl von der Konzentration im Probenahmegefäß als auch den Testepitopen herabsetzen kann. Andererseits kann EDTA die Calcium-abhängigen Troponin-Komplexe spalten, sodass bei Tests, die die einzelnen Komponenten mit unterschiedlichen Signalintensitäten erfassen, Konzentrationsunterschiede im Vergleich zu anderen Probennahmesystemen zu erwarten sind [11]. Da das Vorkommen der Troponine in komplexierter bzw. nicht komplexierter Form in Abhängigkeit von der Zeit nach dem Infarkt ereignis im Blut variiert, sollten Vergleichsuntersuchungen aus entsprechenden Probenmaterialien zu frühen und späteren Zeitpunkten nach dem Akutereignis vorliegen [19].

POC-Systeme zum Troponin-Nachweis

Verfügbar sind derzeit eine Reihe von qualitativen wie quantitativen Messsystemen die eine dezentrale Bestimmung der Troponine als Patientennahe- wie auch als Notaufnahmeuntersuchung erlauben. Viele insbesondere der qualitativen Tests sind jedoch unzureichend evaluiert bzw. in keinen kontrollierten Studien mitgetestet worden. Insofern ist eine kritische Wertung ihrer Leistungsfähigkeit nicht möglich. Neben diesem Aspekt kommen auch die Limitierungen zum tragen, die sowie bei qualitativen Tests bestehen (Tab. 2) [20]. Legt man die Kriterien zugrunde, die für die Troponin-Bestimmungen von den kardiologischen Gesellschaften gefordert werden, heißt dies, dass solche Tests als POC-Tests nicht verwendet werden sollten. Dennoch sollte einer dieser qualitativen Tests erwähnt werden, da mit diesem Test eine Vielzahl von Untersuchungen im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt und veröffentlicht wurde.

Als Auswahlkriterien sollten neben einer möglichst quantitativen Bestimmung auch die Veröffentlichung von Studienergebnissen in bekannten Zeitschriften und Validierungen gelten. Als quantitative Tests stehen das Triage Cardiac Panel von Biosite, das Stratus CS-System von Dade Behring, das Alpha Dx-System von Sig-

ma Diagnostics (alle cTnI) und das Cardiac T mit dem Cardiac Reader von Roche (cTnT) zur Verfügung, als qualitativer Test der Spectral Cardiac Status von Spectral Diagnostics (Vertrieb in Deutschland: Astra Zeneca) (Tab. 3).

Biosite Triage Cardiac Panel

Bei diesem System handelt es sich um ein selbstkalibrierendes Fluoreszenz-Immunoassay-Analysengerät, zur gleichzeitigen quantitativen Bestimmung sowohl von Troponin I als auch der CK-MB-Masse und von Myoglobin. Nachteilig ist, dass nur eine Testkarte für die Bestimmung aller drei Tests gemeinsam angeboten wird. Da dies aus klinischer Sicht nur in wenigen Fällen interessant ist, ist der Preis für eine cTnI-Bestimmung verhältnismäßig hoch. Das Messinstrument ist ein handliches POC-Gerät (<1 kg), das über eine unidirektionale Schnittstelle für den Anschluss an die Labor-EDV verfügt. Test- und chargenspezifische Daten werden mittels Codierchip und Barcodescanner eingelesen, sodass eine Verwechslungssicherheit gegeben ist. Da alle testspezifischen Angaben hiermit erfasst werden, ist auch keine Kalibration notwendig. Zur Durchführung der Qualitätskontrolle werden spezielle, vom Hersteller angebotene, Kontrolllösungen eingesetzt. Die Kontroll- wie auch die Messergebnisse werden vom Gerät gespeichert und über einen separaten Drucker und/oder bei Eingabe von ID-Nummern an die Labor-EDV übertragen.

Als Probenmaterial können heparinisieretes Vollblut oder Plasma eingesetzt werden. Die Analysenzeit beträgt 15 Minuten. Dieser Test wurde in verschiedenen kontrollierten klinischen Studien eingesetzt und auch analytisch validiert [21–24]. Als Entscheidungsgrenze zur Diagnose eines Myokardinfarktes (entsprechend der „alten“ WHO-Kriterien) wurde 0,4 µg/l ermittelt. Die Testergebnisse zeigten eine gute Übereinstimmung (> 89 %) mit denen eines anderen Analysensystems (Stratus, Dade Behring). Die Sensitivität und die Spezifität des Troponin I-Testes entsprachen denen von cTnI-Routinemethoden, die vor dem Jahr 2000 verfügbar waren (Beckman, Dade Behring). Erfreulicherweise ist die Antikörperspezifität des Testes charakterisiert worden [25]. Es konnte gezeigt werden, dass alle Formen des cTnI in gleicher Weise erfasst werden. Die Entscheidungsgrenze nach der neuen Definition des MI ist jedoch bisher nicht publiziert worden. Ebenso fehlen Angaben zur Impräzision von ≤ 10 % VK an der Entscheidungsgrenze. Untersuchungen über mögliche Interferenzen sind nicht bekannt. Konzentrationen bis 50 µg/l können ohne Verdünnung gemessen werden. Insgesamt gesehen handelt es sich um ein klinisch gut validiertes Testsystem, bei dem die analytische Leistungsfähigkeit entsprechend den neuen Kriterien zur Diagnostik eines Myokardinfarktes so bald wie möglich nachuntersucht werden müsste.

Tabelle 2 Limitierungen qualitativer Methoden zur Bestimmung der kardialen Troponine (Troponin I und Troponin T)

1. Ablesefehler durch subjektive, interindividuell variable Einschätzung
2. Unsicherheit beim Ablesen im Entscheidungsbereich
3. Ungenauigkeit bei der Beurteilung der Intensität der positiven Reaktion
4. Ergebnis kann nur bedingt für eine Risikostratifizierung verwendet werden
5. Ergebnis der qualitativen Bewertung kann nicht mit nachfolgenden quantitativen Untersuchungen verglichen werden

Tabelle 3 Testcharakteristika kommerziell erhältlicher POC-Tests und -Testsysteme

Test/System	Hersteller	Marker	Testprobe	Entscheidungsgrenze	Testprinzip	Testzeit [min]	System
Triage Cardiac Panel	Biosite	cTnI + CK-MB + Myoglobin*	150 µl Heparin-Vollblut	0,19 µg/l MI: 0,4 µg/l	Fluoreszenz-Immunoassay	10–15	Fluoreszenz-Reader
Stratus CS	Dade-Behring	cTnI	150 µl Heparin-Vollblut	Impräzision ≤10 %: 0,06 µg/l 99. Perzentile: 0,07 µg/l	Solid radial partition immunoassay	13–22	Fluoreszenz-Immunoanalyzer
Alpha Dx	Sigma	cTnI	100 µl EDTA-Vollblut	Impräzision ≤10 %: 0,3 µg/l 99. Perzentile: 0,15 µg/l	Sandwich-immunometrischer Test	18–25	Fluoreszenz-Immunoanalyzer
Cardiac T	Roche	cTnT	150 µl Heparin-Vollblut	MI: 0,1 µg/l	GLORIA**, 3. Generation	12	Optisches Auswertegerät
Cardiac Status	Spectral	cTnI (qualitativ)	200 µl Heparin-Vollblut	MI: 0,1 µg/l	Festphasen-chromatographischer Immunoassay	15	Visuelle Auswertung

* = nur gemeinsam bestimmbar
** = gold-markierte Antikörper und optisch ablesbarer Immunoassay

Dade-Behring Stratus CS

Das Stratus CS-System ist ebenfalls ein Testsystem mit fluorimetrischem Messprinzip. Mit dem Gerät kann neben cTnI auch CK-MB-Masse und Myoglobin quantitativ bestimmt werden. Im Gegensatz zum vorgenannten Analysengerät können alle Panel-Parameter einzeln bestimmt werden. Das Analysensystem ist aber wesentlich größer (64 kg) und entspricht damit eher einem Tischanalysator als einem handlichen POC-Gerät. Entsprechend ist auch der Preis des Stratus CS-Systems um ein Vielfaches höher als bei anderen POC-Geräten. Zur Durchführung der Untersuchungen muss eine Kalibration vorgenommen werden. Obwohl diese Kalibration in der Regel über mehrere Wochen stabil ist und auch mehrere Kalibrationen für unterschiedliche Reagenzien-Chargen gespeichert werden können, muss diese Tatsache für den Routinebetrieb als nachteilig angesehen werden. Flüssige Kontrolllösungen ermöglichen die Durchführung der Qualitätskontrolle, die über ein Programm vorgenommen werden kann. Da die Anbindung des Systems an die Labor-EDV möglich ist, können bei Eingabe von ID-Nummern neben den Messwerten auch die Kontrolldaten zentral dokumentiert werden.

Aus Lithiumheparinat-Vollblut-Proben, die direkt im Gerät zentrifugiert werden, steht das Analysenergebnis nach 14 Minuten bereit. Das Test-System wurde in verschiedenen kontrollierten klinischen Studien eingesetzt und auch analytisch validiert [24, 26–30]. Die publizierten, analytischen Daten des Stratus CS sind deutlich

umfangreicher als die des Triage-Systems. Als Entscheidungsgrenze für den Nachweis eines Myokardinfarktes wurde für Troponin I ein Wert von 0,4 µg/l ermittelt. Die diagnostische Sensitivität des Testes für den Nachweis eines MI und von minimalen Herzschädigungen (Minor Myocardial Injuries) wurde im Vergleich zu cTnI-Routinetesten als höher eingestuft [28]. Die analytische Evaluierung zeigte sehr gute Präzisionsdaten. Die Impräzision (VK) von ≤20 % liegt bei <0,04 µg/l, von ≤10 % bei 0,06 µg/l und die 99. Perzentile einer Referenz-Kontrollgruppe wurde mit 0,07 µg/l ermittelt. Die Testergebnisse zeigten eine gute Korrelation ($r = 0,98$) mit denen eines Routinesystems derselben Firma (Dimension RxL, Dade Behring). Ein Vorteil dieses Systems gegenüber anderen POC-Tests besteht darin, dass aufgrund der Verwendung des gleichen Antikörperpaares eine Vergleichbarkeit der Messergebnisse mit denen eines Routine-Tests (cTnI auf dem Dimension RxL, Dade-Behring) besteht. Auch bei diesem Test konnte gezeigt werden, dass alle Formen des cTnI in gleicher Weise erfasst werden [25]. Untersuchungen über mögliche Interferenzen sind nicht publiziert worden. Der Messbereich von Troponin I am Stratus CS-System erstreckt sich von 0–50 µg/l und entspricht damit dem des Routinetests. Insgesamt gesehen handelt es sich um ein klinisch gut validiertes Testsystem, bei dem auch die analytische Leistungsfähigkeit entsprechend den neuen Kriterien zur Diagnostik akuter Koronarsyndrome untersucht worden ist. Das Stratus CS-System ist

sicherlich das derzeit bestcharakterisierte und leistungsstärkste POC-Testsystem zum Nachweis von cTnI.

Sigma Alpha Dx-System

Wie bei den zuvor vorgestellten Testsystemen wird auch beim Alpha Dx-System eine Fluoreszenz-Immunoassay-Plattform verwendet. Mit diesem System können neben dem Troponin I und Myoglobin auch die CK-MB und die CK (beide als Masse) quantitativ bestimmt werden. Es handelt sich um ein tragbares POC-Gerät, das über eine Schnittstelle für die Anbindung an die Labor-EDV verfügt. Test- und chargenspezifische Daten werden mittels Diskette eingelesen, sodass keine Kalibration durch den Anwender notwendig ist. Die Reagenzien nebst Kontrollen befinden sich in stabilisierter Form auf einer Scheibe und werden durch Einspülen von Pufferlösung rehydriert. Bedingt durch die Rotation der Scheibe durchlaufen Testproben und Kontrollen die einzelnen Reaktionsschritte. Für die Durchführung der Qualitätskontrolle können zwei vom Hersteller angebotene Lösungen mit unterschiedlichen Konzentrationen eingesetzt werden. Die Kontroll- wie auch die Messergebnisse werden vom Gerät gespeichert und über einen separaten Drucker und/oder bei Eingabe von ID-Nummern an die Labor-EDV abgegeben.

Bei Verwendung einer 80 µl EDTA-Vollblut- oder Serumprobe kann das System in weniger als 20 Minuten das Testergebnis liefern. Das Testsystem wurde analytisch validiert, ist bisher aber noch nicht oft in kontrollierten klinischen Studien verwendet worden [31, 32]. Bei einer Nachweisgrenze für Troponin I von 0,09 µg/l wurde als Entscheidungsgrenze für den Nachweis eines Myokardinfarktes (entsprechend der alten WHO-Kriterien) ein Wert von 0,4 µg/l ermittelt. Die Entscheidungsgrenzen nach der neuen Definition des MI sind mit 0,3 µg/l (Impräzision [VK] = 10 %) und mit 0,15 µg/l (99. Perzentile einer Referenz-Kontrollgruppe) ermittelt worden. Die Sensitivität und die Spezifität des Testes entsprachen denen von cTnI-Routinemethoden, die vor dem Jahr 2000 verfügbar waren (Beckman, Dade-Behring). Die Epitope, gegen die die Antikörper gerichtet sind, sind bei diesem Test ebenfalls charakterisiert [33]. Inwieweit alle Formen des cTnI erfasst werden, ist jedoch nicht bekannt. Untersuchungen über mögliche Interferenzen sind nicht bekannt. Konzentrationen bis 20 µg/l können ohne Verdünnung gemessen werden. Insgesamt gesehen handelt es sich um ein analytisch ausgereiftes Testsystem, das jedoch noch nicht oft in kontrollierten klinischen Studien verwendet wurde.

Roche Cardiac T

Der Cardiac Reader ist ein Desktop Analysator, mit dem in Verbindung mit dazu gehörenden Schnelltests Cardiac T und Cardiac M die quantitative Bestimmung von Troponin T und Myoglobin in heparinisierten Vollblutproben vorgenommen werden kann. Das Gerät entspricht einem handlichen und einfach zu bedienenden POC-Analysator (< 3 kg), mit dem die Tests einzeln analysiert

werden können. Test- und chargenspezifische Daten werden mittels Codierchip und Barcode eingelesen, sodass keine Kalibration durch den Anwender notwendig ist. Für die Durchführung der Qualitätskontrolle stehen spezielle Kontrolllösungen des Herstellers zur Verfügung. Alle Qualitätskontroll- und Patientenergebnisse werden vom Gerät gespeichert und über einen separaten Drucker abgegeben. Bei Einscannen oder Eingabe von ID-Nummern ist auch die Weiterleitung der Daten an die Labor-EDV (unidirektionale Schnittstelle) möglich.

Das Gerät liefert aus 150 µl heparinisiertem Vollblut das Messergebnis in 12 Minuten. Der Test wurde in mehreren kontrollierten klinischen Studien eingesetzt und auch analytisch eingehend validiert [34, 35]. Der Messbereich bei der Bestimmung von cTnT erstreckt sich von 0,1–3 µg/l. Messwerte von 0,03–0,1 µg/l werden als „niedrig“, Messwerte < 0,03 µg/l als „negativ“ angegeben. Als Entscheidungsgrenze zum Nachweis myokardialer Ischämien galt bis zur neuen Definition des MI ein Wert von 0,1 µg/l. Messwerte in diesem Bereich sind mit dem Gerät gut reproduzierbar (Impräzision [VK] = 10 %). Entscheidungsgrenzen nach der neuen Definition des MI sind für den Cardiac T-Test am Cardiac Reader bisher noch nicht publiziert worden. Ebenso fehlen Angaben zur Impräzision (VK) von ≤ 10 % an der Entscheidungsgrenze. Die Testergebnisse zeigten eine gute Korrelation ($r = 0,98$) mit denen eines Routinesystems desselben Herstellers (cTnT ELISA, Roche Diagnostics). Untersuchungen über mögliche Interferenzen sind durchgeführt und publiziert worden. Kreuzreaktivitäten mit Skelettmuskel-TnT, Medikamenten und heterophilen Antikörpern konnten ausgeschlossen werden. Ein großer Vorteil dieses Systems ist, dass aufgrund der Verwendung des gleichen Antikörperpaares eine Vergleichbarkeit der Messergebnisse mit denen eines Routine-Tests desselben Anbieters (Elecsys, Roche Diagnostics) besteht. Insgesamt gesehen handelt es sich um ein klinisch gut validiertes Testsystem, bei dem die analytische Leistungsfähigkeit entsprechend den neuen Kriterien zur Diagnostik akuter Koronarsyndrome noch publiziert werden sollte.

Spectral Diagnostics Cardiac Status

Dieser Test ist ein qualitativer immunchromatographischer Schnelltest zum Nachweis des cTnI. Das positiv/negativ Ergebnis wird ohne Einsatz eines Gerätes direkt auf der Testkarte abgelesen, wobei das Auftreten einer Bande als positives Ergebnis anzusehen ist. Als Antikörper werden ein polyklonaler Fänger- und zwei gut charakterisierte monoklonale gold-markierte Indikator-Antikörper verwendet. Für die Durchführung der Qualitätskontrolle stehen spezielle Kontrolllösungen zur Verfügung. Die Dokumentation der Befunde sowie der QC-Ergebnisse müsste manuell in die Labor-EDV eingegeben werden, was aus der Erfahrung als wenig praktikabel anzusehen ist. Hier liegt sicher eines der Hauptprobleme der qualitativen Testsysteme.

Für die Bestimmung werden 200 µl heparinisiertes Vollblut oder Plasma benötigt. Ein Testergebnis steht

spätestens nach 15 Minuten zur Verfügung. Der cTnI-Test wurde in verschiedenen kontrollierten klinischen Studien eingesetzt und analytisch im Vergleich zu quantitativen Assays bewertet [36–41]. Es konnte eine Ergebnisübereinstimmung mit einem Enzymimmunoassay (gleiche Antikörper) von 98,9 % für cTnI-Konzentrationen über 0,14 µg/l festgestellt werden. Im Bereich zwischen 0,06 und 0,14 µg/l gab es jedoch interindividuell unterschiedliche Beurteilungen der Testergebnisse [41]. Der Schwellenwert für ein positives Ergebnis wurde auf 0,1 µg/l festgesetzt. Untersuchungen, die die Leistungsfähigkeit des Testes hinsichtlich der neuen MI-Richtlinien überprüfen, sind noch nicht durchgeführt worden. In einer klinischen Studie wurde eine gute Übereinstimmung (98,7 %; 1479 Patienten mit ACS) der positiven Ergebnisse des Cardiac Status cTnI mit einem Immunoassay der ersten Generation (Access, Beckman-Coulter) festgestellt [40]. In vergleichenden Untersuchungen mit Troponin T-Testen (TropT, Roche) konnte eine höhere Sensitivität des Cardiac Status cTnI-Testes festgestellt werden, wenn die Patienten (Brustschmerzen mit Verdacht auf MI) in weniger als 6 Stunden nach dem Akutereignis in der Notaufnahme eintrafen [37–39]. Insgesamt gesehen kann sich dieser Test, von Seiten der Sensitivität, mit quantitativen Assays messen, bleibt aber letztlich doch mit allen Nachteilen eines qualitativen Nachweises behaftet. Zieht man die geringen Systempreise für die quantitativen Teste in Betracht, wird bei vergleichbaren Testkosten eine Entscheidung für ein POC-Konzept sehr wahrscheinlich zu Gunsten eines quantitativen Testes ausfallen.

Diskussion

Die POC-Analytik im Bereich der kardialen Diagnostik erlaubt ein schnelles Handeln bei Patienten mit akutem Brustschmerz. Dies trifft aber nur dann zu, wenn die Analytik neben Troponin I bzw. Troponin T auch andere, schneller im Blut ansteigende Parameter (z. B. Myoglobin) zur Verfügung stellen kann. Aber auch unter Hinzunahme dieser schnell im Blut nachweisbaren Parameter ist drei Stunden nach Beginn des Brustschmerzes die Sensitivität biochemischer Marker für Herzinfarkt nicht höher als 60 % [42]. Andererseits ist ein Troponin I oder T-Test wegen seiner hohen Spezifität unverzichtbar. Da Troponin I und T frühestens nach 4–6 Stunden im Blut nachweisbar sind, ist deren Monitoring nach einem Akutereignis nicht vor Ablauf dieser Zeit sinnvoll. Es stellt sich daher auch die Frage, ob die Bestimmung von Troponin I bzw. T bereits im Rettungswagen durchgeführt werden sollte oder nicht. Umfassende klinische Untersuchungen zu dieser Fragestellung sind nicht verfügbar. Bei einer Entscheidung für die POC-Diagnostik akuter Koronarsyndrome sollte berücksichtigt werden, dass die Zeit bis zur Verfügbarkeit eines Messergebnisses verkürzt werden kann, die diagnostischen Einschränkungen der einzelnen kardialen Marker jedoch nicht beeinflusst werden können.

Daher kann der Zeitfaktor nicht die entscheidende Rolle spielen, es sei denn andere Aspekte beziehen hieraus einen erheblichen Vorteil, wie z. B. wenn es sich zeigen würde, dass zwischen der Bestimmung der Troponine mittels POC-Systeme und dem „Outcome“ der Patienten ein direkter Zusammenhang bestünde. Leider liegen bis jetzt nur widersprüchliche Ergebnisse aus klinischen Studien vor, d. h. in einigen wird über positive Trends berichtet [26, 28, 43] und in anderen werden die Grenzen dieser Studien aufgezeigt [44]. Es ist sicherlich unbestritten, dass die Bedeutung der patientennahen Diagnostik akuter Koronarsyndrome mit Hilfe kardialer Marker von den speziellen Gegebenheiten einer jeden Einrichtung abhängt. In Institutionen, in denen quantitative Messergebnisse innerhalb vertretbarer Zeiten (<60 Minuten) verfügbar sind, wird die Effizienz der POC-Testung geringer sein, als dort, wo die Analytik weitgehend manuell abgearbeitet wird. Als vertretbar können Durchsatz-Zeiten unter Verwendung von Vollautomaten in den zentralen Laboreinrichtungen von weniger als einer Stunde angesehen werden. Hierzu können z. B. Rohrpostsysteme oder andere automatische Transporteinrichtungen ebenso wie eine schnelle Ergebnisübermittlung durch leistungsfähige Labor-EDV-Systeme maßgeblich beitragen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Qualitätssicherung der POC-Testung. Neben der internen und externen Qualitätskontrolle, sowie regelmäßigen Korrelationsuntersuchungen mit den Routinemethoden zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit und Richtigkeit der Ergebnisse, ist eine Dokumentation der Analysenergebnisse notwendig. Dies setzt eine Online-Anbindung der POC-Systeme zum jeweiligen Labor-EDV-System voraus und schließt eine Überwachung und Kontrolle durch geschultes Laborpersonal mit ein. Diese Forderung resultiert nicht zuletzt aus Erfahrungen der Vergangenheit, die aufzeigen konnten, dass eine Nichtbeachtung solcher Bedingungen nur zu erhöhten Kosten führen kann [45]. Im Übrigen sei den Autoren die Frage gestattet, warum dieser bedeutende Parameter nicht Bestandteil der für die externe Qualitätskontrolle vorgesehenen Messgrößen im Rahmen der Richtlinien der Bundesärztekammer ist.

Ist die Entscheidung zur Umsetzung eines POCT-Konzeptes gefallen, ist im nächsten Schritt notwendig, die Auswahl für Troponin T oder für Troponin I zu treffen. Mit beiden Analyten und den entsprechenden POC-Systemen sind eine Reihe von analytischen wie klinischen Studien durchgeführt worden. Während es beim Troponin T nur einen Hersteller gibt, stehen Systeme von verschiedenen Anbietern zur Messung des Troponin I zur Verfügung. Eine kritische Beurteilung dieser Teste muss sich in erster Linie an den neuen MI-Richtlinien orientieren.

Vergleichsuntersuchungen zwischen Troponin I und T sind in der Vergangenheit mehrfach durchgeführt worden. Diese Vergleiche waren jedoch nicht immer eindeutig zu interpretieren, da Voraussetzungen für diese analytischen Studien nicht entsprechend der neu-

en MI-Richtlinien klar festgelegt worden waren. Studien, die anhand der neu festgelegten analytischen Anforderungen beide Parameter unter klinischen Bedingungen vergleichen, werden derzeit durchgeführt. In einer Untersuchung mit Proben aus der FRISC-Studie wurde eine höhere Sensitivität eines neuen cTnI-Testes der zweiten Generation im Vergleich zum cTnT beobachtet [46]. Da die Untersuchungen aber nicht mit POC-Systemen durchgeführt wurden, sind auch die Ergebnisse nicht übertragbar. Dennoch zeigt diese Studie, dass bedingt durch die neuen MI-Richtlinien wieder Bewegung in die Entwicklung neuer Testsysteme für kardiale Marker kommen wird. Vorteile für Troponin T oder I werden demnach immer von den aktuell am Markt verfügbaren, verbesserten Testen abhängig sein, sodass eine Entscheidung für oder gegen einen der beiden Analyten Troponin I bzw. Troponin T immer aus einer momentanen Situation heraus gesehen werden muss. Ein anderer wichtiger Entscheidungsaspekt für oder gegen ein bestimmtes POC-System dürfte sein, ob ein vergleichbarer kommerziell erhältlicher Test auf einem Routine-Analysensystem angeboten wird. Letztlich dürfte auch von Interesse sein, ob mit dem POC-System andere für die Diagnostik von ACS wichtige POC-Teste durchgeführt werden können wie zum Beispiel das BNP oder das D-Dimer.

Die Entscheidung zur Umsetzung eines POC-Konzeptes für die patientennahe Diagnostik akuter Koronarsyndrome sollte sich nach den örtlichen Gegebenheiten, den logistischen und organisatorischen Möglichkeiten, der Gewährleistung eines effektiven Qualitätsmanagement-Systems und der Kostensituation richten. Analytisch gesehen sind die derzeit verfügbaren POC-Teste für cTnT und cTnI jedoch nicht alle den Routinetesten gleichwertig. Zukünftige Studien zur Evaluierung patientennahe kardialer Diagnostik sollten ihr Augenmerk auf die Bedeutung einer vor Ort-Diagnostik sowie der rechtzeitigen Entscheidungsfindung richten, die einen sorgfältigen Vergleich des finanziellen wie medizinischen „Outcomes“ mit dem Monitoring in zentralen Laboreinrichtungen beinhaltet.

Literatur

1. Brogan GX Jr, Bock JL. Cardiac marker point-of-care testing in the emergency department and cardiac care unit. *Clin Chem* 1998; 44:1865–9.
2. Karcz A, Holbrook J, Burke MC, Doyle MJ, Erdos MS, Friedman M. Massachusetts emergency medicine closed malpractice claims. 1988–1990. *Ann Emerg Med* 1993;22:553–9.
3. McCarthy B, Beshansky J, D'Agostino RB, Selker HP. Missed diagnoses of MI in the emergency department: Results from a multicenter study. *Ann Emerg Med* 1993;22:579–82.
4. Wu A, Apple FS, Gibler B, Jesse R, Warshaw M, Valdes R. National Academy of Clinical Biochemistry. Standards of laboratory practice: recommendations for the use of cardiac markers in the coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45:104–21.
5. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342–9.
6. Luscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. TRIM Study Group. Thrombin Inhibition in Myocardial ischemia. *Circulation* 1997;96:2578–85.
7. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, Rutsch W, Berger J, Koostra J, Simoons ML. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:1623–9.
8. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. *Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. Lancet* 2000;356:9–16.
9. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502–13.
10. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959–69.
11. Panteghini M, Gerhardt W, Apple FS, Dati F, Ravkilde J, Wu AHB. Quality specifications for cardiac troponin assays. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:174–8.
12. Panteghini M. Performance of today's cardiac troponin assays and tomorrow's. *Clin Chem* 2002;48:809–10.
13. Labugger R, Organ L, Collier C, Atar D, Van Eyk JE. Extensive troponin I and T modification detected in serum from patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;102:1221–6.
14. Katrukha AG, Bereznikova AV, Esakova TV, Petterson K, Lovgren T, Severina ME. Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. *Clin Chem* 1997;43:1379–85.
15. Katrukha A, Bereznikova A, Filatov V, Esakova T. Biochemical factors influencing measurement of cardiac troponin I in serum. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:1091–5.
16. Dati F, Panteghini M, Apple FS, Christenson RH, Mair J, Wu AH. Proposals from the IFCC Committee on Standardization of markers of cardiac damage (C-SMCD): strategies and concepts on standardization of cardiac marker assays. *Scand J Lab Med Invest* 1999;59 (Suppl 230):113–23.
17. Christenson RH, Duh SH, Apple FS, Bodor GS, Bunk DM, Dalluge J, et al. Standardization of cardiac troponin I assays: round Robin of ten candidate reference materials. *Clin Chem* 2001;47: 431–7.
18. Panteghini M. Recent approaches in standardisation of cardiac markers. *Clin Chim Acta* 2001;311:19–25.
19. Pagani F, Bonetti G, Stefani F, Cuccia C, Panteghini M. Serum and plasma samples for ACS: systems cardiac markers [Letter]. *Clin Chem* 2000;46:1020–2.
20. Plebani M, Zaninotto M. Cardiac markers: Centralized or decentralized testing? *Clin Chem Lab Med* 1999;37:1113–7.
21. Apple FS, Christenson RH, Valdes R, Andriak AJ, Berg A, Duh SH, Feng YJ, Jortani SA, Johnson NA, Koplen B, Mascotti K, Wu AHB. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the Triage Cardiac Panel for detection of myocardial infarction. *Clin Chem* 1999;45: 199–205.

22. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648–53.
23. Kost GJ, Kirk JD, Omand K. A strategy for the use of cardiac injury markers (troponin I and T, creatine kinase-MB mass and isoforms, and myoglobin) in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:245–51.
24. Altinier S, Zaninotto M, Mion M, Carraro P, Rocco S, Tosato F, Plebani M. Point-of-care testing of cardiac markers: results from an experience in an Emergency Department. *Clin Chim Acta* 2001;311:67–72.
25. Wu AHB, Feng YJ, Moore R, Apple FS, McPherson PH, Buechler KF, Bodor G, for the American Association for, and Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI Standardization. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. *Clin Chem* 1998;44:1198–1208.
26. Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, Garvey JL, Tucker JF, Kaplan AL, Schreiber DH, Tuttle RH, McNulty SE, Ohman EM. Bed-side multimarker testing for risk stratification in chest pain units: The chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I (CHECKMATE) study. *Circulation* 2001;103:1832–7.
27. Altinier S, Mion M, Cappelletti A, Zaninotto M, Plebani M. Rapid measurement of cardiac markers on Stratus CS. *Clin Chem* 2000;46:991–3.
28. Heeschen C, Goldmann BU, Langenbrink L, Matschuck G, Hamm CW. Evaluation of a rapid whole blood ELISA for quantification of troponin I in patients with acute chest pain. *Clin Chem* 1999;45:1789–96.
29. Morrow DA, Rifai N, Tanasijevic MJ, Wybenga DR, de Lemos JA, Antman EM. Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndromes: a Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B Substudy. *Clin Chem* 2000;46:453–60.
30. Chapelle JP, Aldenhoff MC, Pierard L, Gielen J. Comparison of cardiac troponin I measurements on whole blood and plasma on the Stratus CS analyzer and comparison with AxSYM. *Clin Chem* 2000;46:1864–6.
31. Apple FS, Anderson FP, Collinson P, Jesse RL, Kontos MC, Levitt MA, Miller EA, Murakami MM. Clinical evaluation of the first medical whole blood, point-of-care testing device for detection of myocardial infarction. *Clin Chem* 2000;46:1604–9.
32. Apple FS, Murakami MM, Jesse RL, Levitt MA, Berger AK, Pearce LA, Collinson P. Near-bedside whole-blood cardiac troponin I assay for risk assessment of patients with acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2002;48:1784–7.
33. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem* 2001;38:423–49.
34. Muller-Bardorff M, Rauscher T, Kampmann M, Schoolmann S, Laufenberg F, Mangold D, Zerback R, Remppis A, Katus HA. Quantitative bedside assay for cardiac troponin T: a complementary method to centralized laboratory testing. *Clin Chem* 1999;45:1002–8.
35. Muller-Bardorff M, Sylven C, Rasmanis G, Jorgensen B, Collinson PO, Waldenhofer U, Hirschl MM, Laggner AN, Gerhardt W, Hafner G, Labaere I, Leinberger R, Zerback R, Katus HA. Evaluation of a point-of-care system for quantitative determination of troponin T and myoglobin. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:567–74.
36. Roth A, Malov N, Golovner M, Sander J, Shapira I, Kaplinsky E, Laniado S. The “SHAHAL” experience in Israel for improving diagnosis of acute coronary syndromes in the prehospital setting. *Am J Cardiol* 2001;88:608–10.
37. Sylven C, Lindahl S, Hellkvist K, Nyquist O, Rasmanis G. Excellent reliability of nurse-based bedside diagnosis of acute myocardial infarction by rapid dry-strip creatine kinase MB, myoglobin, and troponin T. *Am Heart J* 1998;135:677–83.
38. Luscher MS, Ravkilde J, Thygesen K. Clinical application of two novel rapid bedside tests for the detection of cardiac troponin T and creatine kinase-MB mass/myoglobin in whole blood in acute myocardial infarction. *Cardiology* 1998;89:222–8.
39. Panteghini M, Cuccia C, Pagani F, Turla C. Comparison of the diagnostic performance of two rapid bedside biochemical assays in the early detection of acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1998;21:394–8.
40. Heeschen C, Goldmann BU, Moeller RH, Hamm CW. Analytical performance and clinical application of a new rapid bedside assay for the detection of serum cardiac troponin I. *Clin Chem* 1998;44:1925–30.
41. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648–53.
42. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1995;41:1266–72.
43. Stubbs P, Collinson PO. Point-of-care testing: a cardiologist’s view. *Clin Chim Acta* 2001;311:57–61.
44. Hudson MP, Christenson RH, Newby LK, Kaplan AL, Ohman EM. Cardiac markers: point of care testing. *Clin Chim Acta* 1999;284:223–37.
45. Gray TA, Freedman DB, Burnett D, Szczepura A, Price CP. Evidence based practice: clinicians’ use and attitudes to near patient testing in hospitals. *J Clin Pathol* 1996;49:903–8.
46. Venge P, Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Wallentin L. Clinical performance of three cardiac troponin assays in patients with unstable coronary artery disease (a FRISC II substudy). *Am J Cardiol* 2002;89:1035–41.