



Dansk Cardiologisk Selskab

[www.cardio.dk](http://www.cardio.dk)

**Biokemisk diagnostik ved  
akut koronart syndrom i  
Danmark 2008**

**DCS vejledning  
2008 . Nr. 3**

## **Biokemisk diagnostik ved akut koronart syndrom i Danmark 2008**

DCS vejledning 2008 Nr. 3

Udgivet august 2008 af:

Dansk Cardiologisk Selskab & Dansk Endokrinologisk Selskab

Dansk Cardiologisk Selskab

Hauser Plads 10

1127 København K

dcs@dadlnet.dk

Copyright © : Dansk Cardiologisk Selskab.

Indholdet af denne vejledning må anvendes, herunder kopieres i forsknings, undervisnings, planlægnings- og informationsøjemed. Dette forudsætter, at Dansk Cardiologisk Selskab & Dansk Selskab for Klinisk Biokemi nævnes som kilde, samt at der ikke i forbindelse med brugen tages afgifter eller gebyrer. Anden mangfoldiggørelse, herunder specielt anvendelse af vejledningens tekst og data i markedsføringsøjemed samt kopiering eller elektronisk mangfoldiggørelse, kræver forudgående skriftlig tilladelse fra selskaberne.

ISBN: 978-87-92010-08-7

Layout: Birger Gregers mDD, Frederiksberg

Tryk: AKA-PRINT A/S

Nærværende vejledning er udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Selskab for Klinisk Biokemi.

### **Arbejdsgruppens sammensætning:**

#### **Dansk Cardiologisk Selskab**

*Jan Ravkilde, Aalborg*

*Birgit Jurlander, København*

*Lone K. Andersen, Vejle*

*Rolf Steffensen, Hillerød*

#### **Dansk Selskab Klinisk Biokemi**

*Bo Jørgensen, Viborg*

*Poul Jørgen Jørgensen, Odense*

*Lars Ødum, Roskilde*

*Marianne Benn, København*

# Indholdsfortegnelse

**Dansk Cardiologisk Selskab & Dansk Selskab for Klinisk Biokemi konkluderer 5**

## **Anbefalinger 6**

Generelt 6

Hjertespecifik biomarkør og diagnostisk grænseværdi for AMI 6

Blodprøvetagning 6

Kvalitetssikring 6

Diagnostiske fejlkilder 6

## **Baggrund for anbefalingerne 7**

## **Referencer 9**

# Dansk Cardiologisk Selskab & Dansk Selskab for Klinisk Biokemi konkluderer om vejledningen vedrørende:

## Biokemisk diagnostik ved Akut Koronart Syndrom i Danmark 2008

- Der har siden 2001 været gennemført et internationalt samarbejde for at sikre ensartet diagnostik af Akut Koronart Syndrom (AKS) (dansk: formodet hjerteblodprop).
- Samarbejdet blev gennemført i form af arbejdsgruppen: »Joint ESC (European Society of Cardiology)-ACC (American College of Cardiology)-American Heart Association (AHA)-World Heart Federation (WHF) Global Task Force for Redefinition of Myocardial Infarction«
- Resultatet af samarbejdet blev publiceret i 2007 i form af en præcisering af de diagnostiske krav i forbindelse med Akut Koronart Syndrom.
- Denne vejledning dækker den meget dominerende biokemiske diagnostik (blodprøver) ved Akut Koronart Syndrom.
- Hensigten er at ensrette diagnosen af akut myokardie infarkt (AMI) og give brugeren en let mulighed for at introducere en hjertespecifik biomarkør og diagnostisk grænseværdi på danske hjerteafdelinger.

# Dansk Cardiologisk Selskab & Dansk Selskab for Klinisk Biokemi foreslår på baggrund af vejledningen konkret at:

- TnT eller TnI er den foretrukne hjertespecifikke biomarkør, der bør anvendes til diagnosticering af AMI. CKMB masse er andet valg, hvis en troponinanalyse ikke er tilgængelig. CKMB-masse har dog stadig plads som markør for tidsbestemmelse af AMI, ved reinfarkt og ved patienter med nyreinsufficiens.
- Den diagnostiske grænseværdi for AMI er over 99 percentilen for en referencepopulation under forudsætning af at variationskoefficienten er højest 10 %.
- Det anbefales at troponin måles på *alle* patienter mistænkt for AKS med en ankomstprøve og en prøve 6-9 timer senere (eventuelt yderligere efter 12-24 timer, såfremt de to første prøver er negative og mistanken om AKS fortsat er til stede)
- Svartiden bør højest være 1 (-2) timer, målt som tiden fra rekvisition til svar er givet.
- *Ethvert* rutinelaboratorium bør både validere den diagnostiske grænseværdi forud for klinisk implementering og løbende dokumentere opfyldelse af kravet til lav variation gennem intern kontrol
- Man skal notere sig, at troponin er en hjertespecifik biomarkør for myokardieskade og *ikke* en markør for myokardieinfarkt alene. Således kan troponiner være forhøjede ved en række andre sygdomstilfælde.

*Hans Erik Bøtke*  
Formand  
Dansk Cardiologisk Selskab

*Linda Hilsted*  
Formand  
Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

*Jan Ravkilde*  
Formand skrivegruppen  
Dansk Cardiologisk Selskab

# Anbefalinger

## Generelt

Med baggrund i de seneste konsensusrapporter og guidelines er der mulighed for at harmonisere diagnostikken af AMI på de danske hospitaler.

Ændringerne anbefales gennemført snarest muligt, således at diagnosticeringen af AKS kan blive ens i hele Danmark. Dette stiller som anført nedenfor krav både til klinisk kardiologisk håndtering og den laboratoriemæssige analysekvalitet.

## Hjertespecifik biomarkør og diagnostisk grænseværdi for AMI

TnT eller TnI er den foretrukne hjertespecifikke biomarkør, der bør anvendes til diagnosticering af AKS. CKMB masse er andet valg, hvis en troponinanalyse ikke er tilgængelig.

Der er ingen konsensus omkring sammenlignelige diagnostiske grænseværdier for de enkelte immunanalyser, hvorfor vi i arbejdsgruppen har valgt at angive diagnostiske grænseværdier for de troponin analyser, der i dag aktivt bruges i Danmark. Hensigten er at ensrette diagnosen af AMI og give brugeren en let mulighed for at introducere en hjertespecifik biomarkør og diagnostisk grænseværdi på sin afdeling. I Tabel 2 er oplyst de troponin-analyser, som arbejdsgruppen p.t. (februar 2008) er bekendt med anvendes i Danmark. Der er ud fra peer-reviewed litteratur og videnskabelig dokumentation anført 99 percentil for en referencepopulation og troponinkoncentrationen svarende til en variationskoefficient på højst 10 %.

Endelig og vigtigt har arbejdsgruppen anbefalet en diagnostisk grænseværdi under hensyntagen til den nye universelle AMI definition<sup>7</sup>. Tabellens oplysninger er dynamiske, idet der løbende sker forbedringer af de enkelte metoder. Med ændring af den diagnostiske grænseværdi i henhold til tabel 2 vil infarktfrekvensen stige med op til 9 %<sup>18</sup>.

## Blodprøvetagning

Det anbefales at troponin måles på *alle* patienter mistænkt for AKS med en ankomstrøve og en prøve 6-9 timer senere (eventuelt yderligere efter 12-24 timer, såfremt de to første prøver er negative og mistanken om AKS fortsat er til stede)<sup>7-9</sup>

Svartid bør højst være 1 (-2) timer (tid fra rekvisition til svar er givet til rekvirent)<sup>19</sup>. Baggrunden for kort svartid skyldes ønske om risikostratificering af patienten, herunder behandlingsmæssig- og logistisk strategi.

## Kvalitetssikring

Med baggrund i, at nogle troponin immunanalyser ikke har tilstrækkelig analytisk præcision ved 99 percentilen, anbefales den diagnostiske grænseværdi at være troponin koncentrationen svarende til en variationskoefficient på højst 10 % for den pågældende analysemetode<sup>17</sup>. Dette beror på, at en variationskoefficient på højst 10 % er en generel kvalifikationsspecifikation for klinisk/diagnostisk brug af analysen. Derfor bør *ethvert* rutinelaboratorium både validere den diagnostiske grænseværdi forud for klinisk implementering og lø-

bende dokumentere opfyldelse af kravet til variation gennem intern kontrol. Kontrolmateriale til validering og intern kontrol bør være af andet fabrikat end de anvendte reagenser og kalibratorer. Kommercielle kontrolmaterialer har ofte højere troponin koncentrationer end de anførte diagnostiske grænseværdier. Derfor anbefales indtil videre humane plasmapools til fremstilling af lav kontrol med troponin koncentration svarende til valideret diagnostisk grænseværdi. Verifikation af en variationskoefficient på højst 10 % ved den diagnostiske grænseværdi foretages ved målinger to gange dagligt over mindst 20 arbejdsdage. Fortyndinger af kommercielle kontrolmaterialer er en nærliggende strategi, der vil forudsætte dokumentation for egenheden forud for en implementering. En sådan dokumentation foreligger endnu ikke, og arbejdsgruppen opfordrer kraftigt til, at industrien udvikler kontrolmateriale på niveau med de anbefalede diagnostiske grænseværdier.

De ovenfor angive diagnostiske grænseværdier bør ethvert rutinelaboratorium kunne opnå. Hvis den validerede diagnostiske grænseværdi imidlertid er væsentligt højere end forventet, er analysens potentiale svækket og eventuel klinisk anvendelse bør drøftes med kardiologisk specialeansvarlige forud for implementering.

De på det danske marked værende »Point of Care Testing« apparater opfylder ikke de af arbejdsgruppen anbefalede krav til diagnostiske grænseværdier og kan dermed ikke anbefales i diagnostikken af AKS.

## Diagnostiske fejlkilder

Man skal notere sig, at troponin er en hjertespecifik biomarkør for myokardieskade og *ikke* en markør for myokardieinfarkt alene. Således kan troponiner være forhøjede ved en række andre sygdomstilfælde end AKS f.eks. myokarditis, lungeemboli, svær hjerteinsufficiens, takykardiepisoder<sup>20</sup>. Herudover ved ikke-kardiale tilstande, hvor hjertet er belastet, f.eks. hos intensive patienter med svær kritisk sygdom og påvirkning af flere organer<sup>21,22</sup>, sepsis, forgiftning, svær neurologisk sygdom, svære forbrændinger, svær nyresygdom<sup>7,20</sup> (Tabel 3). Da troponin forhøjelse kan ses hos patienter med svær nyreinsufficiens (specielt hæmodialyse) kan samtidig måling af CKMB masse forventelig afklare, om der er tale om AMI<sup>23</sup>.

# Baggrund for anbefalingerne

Akut koronar syndrom (AKS) er en ny, men universel accepteret term, der omfatter ustabil angina pectoris (UAP) og akut myokardieinfarkt (AMI). På basis af elektrokardiografiske (EKG) fund opdeles AMI yderligere i ST-elevations MI (STEMI) og non-ST-elevations MI (NSTEMI).

Den akutte behandlingsmæssige strategi baseres alene på patientens symptomer og elektrokardiografiske (EKG) fund. Den diagnostiske strategi ved AKS skal endegyldigt be- eller afkræfte AMI. I henhold til World Health Organisation stilles diagnosen AMI på grundlag af sygehistorie, EKG forandringer samt stigninger af biomarkører i blodet. Dette har været gældende siden 1951 og frem til de seneste år<sup>1</sup>.

Imidlertid har udviklingen af nye biokemiske metoder til kvantitering af de hjertespecifikke troponiner (troponin I (TnI) og T (TnT)) betydet en forbedret diagnostik og risikostratificering af patienter med AKS. Troponiner er regulatoriske proteiner, der indgår som bestanddel af muskelcellers kontraktile apparat. TnI og TnT er genetisk specifikke for de enkelte typer muskelvæv; således har man helt unikke hjertespecifikke troponiner fra hjertemuskelvæv. Frigørelsen af hjertespecifikt troponin i forbindelse med kardiomyocytnekrose tillader måling af proteinet i perifert blod.

I 2000 publicerede the Joint European Society of Cardiology (ESC) / American College of Cardiology (ACC) Committee det første konsensusdokument, der anbefalede reviderede kriterier for diagnosen af AMI<sup>2</sup>. I disse kriterier lægges afgørende vægt på diagnostisk brug af hjertespecifikke biomarkører med præference for troponiner og sekundært kreatinin kinase MB (CKMB masse).

Disse anbefalinger er implementeret i den danske diagnostik og behandling af AKS patienter og anført i Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) AKS rapport fra 2004<sup>3</sup>. Som diagnostisk grænseværdi for AMI anbefalede i ESC/ACC konsensusdokumentet 99 percentilen af en normal reference population, mens man i DCS AKS rapporten anbefalede højere grænse-værdier end svarende til denne percentil: TnT >0,10 µg/L, for TnI metodespecifikt fastlagt og for CKMB masse >10 µg/L<sup>4</sup>. Dette skyldtes at analyseusikkerheden var for stor ved 99 percentilen for daværende troponin analyser. For TnI's vedkommende anbefalede man grundet flere forskellige immunanalyser (producenter), at man henholdt sig til litteraturen med henblik på at afgøre den diagnostiske grænseværdi for de enkelte TnI immunanalyser. Med baggrund i disse anbefalinger er antallet af afdelinger i Danmark, der anvender troponin til diagnostik af AKS steget markant fra 29 % i 1999<sup>5</sup> til 96 % i 2004<sup>6</sup>, og dette har derved været med til at ensarte diagnosen af AMI. Fordelingen mellem brugen af TnT og TnI var i 2004 henholdsvis 92 % og 8 %<sup>6</sup>.

Siden 2002 har en udvidet arbejdsgruppe »Joint ESC-ACC-American Heart Association (AHA)-World Heart Federation (WHF) Global Task Force for Redefinition of Myocardial Infarction« været i gang med at justere AMI-kriterierne fra 2000 med henblik på at opnå en universel definition af AMI. Disse nye kriterier er nu publiceret som en triple-publikation i 2007<sup>7</sup>.

Der anbefales uændret brug af 99 percentilen af en reference population som diagnostisk grænseværdi for AKS under forudsætning af at analysemetodens variationskoefficient højst er 10 % på det pågældende koncentrationsniveau.

Det udtrykkes tydeligt, at troponin er den anbefalede hjertespecifikke biomarkør, og at CKMB masse kun er andet valg, hvis en tropinanalyse ikke er til rådighed. CKMB masse har dog stadig plads som markør til tidsbestemmelse af AMI og diagnosticering af reinfarkt<sup>8</sup>.

Biomarkørere i form af total-CK, ASAT og LD anses for obsolete<sup>7-9</sup>. CKB katalytisk anbefales ikke, da sensitiviteten er lav. De nyeste re-kommandationer er ligeledes anbefalet i guidelines publiceret i 2007 af det nordamerikanske »National Academy of Clinical Biochemistry« (NACB) og det internationale »International Federation of Clinical Chemistry« (IFCC)<sup>8,9</sup>.

Myokardieinfarkt diagnosen stilles, når der er evidens for myokardieiskæmi med baggrund i kliniske forhold forenelig med myokardieiskæmi. Under denne forudsætning stilles AMI diagnosen med følgende kriterier –

- 1) Stigning og/eller fald i biomarkører (fortrinsvis troponin) med mindst en værdi, der er over 99 percentilen for øvre referencegrænse og
- 2) Evidens for myokardieiskæmi *med mindst et affølgende forhold*
  - Symptomer på iskæmi (f.eks. brystmerter, dyspnø, akut hjer-teinsufficiens, arytmier)
  - EKG forandringer tydende på akut iskæmi (nye ST-T ændringer eller nyt venstresidigt grenblok)
  - Udvikling af patologisk Q takker i EKG'et
  - Billeddannende diagnostisk evidens for nyt tab af viabelt myokardium eller ny regional dyskinesi

Vi står således med en klar anbefaling for biokemisk diagnostik af AMI. Den største forskel ved ESC-ACC-AHA-WHF Global Task Force konsensusrapporten af 2007 i forhold til 2000 er indførelsen af fem undertyper af myokardieinfarkt (spontan AMI, sekundært AMI, nyt begreb omkring pludselig hjertedød, procedurerelateret MI ved perkutan coronar intervention (PCI) samt procedurerelateret MI ved koronar by-pass operation (CABG) (Tabel 1).

## Tabel 1

### Ny klassifikation af AMI<sup>7</sup>.

#### Typeinddeling af AMI

- Type 1.** Spontan myokardieinfarkt relateret til iskæmi, der skyldes et primært koronart event som plak erosion og/eller ruptur, fissur eller dissektion.
- Type 2.** Myokardieinfarkt sekundært til iskæmi, der skyldes enten et øget krav eller en nedsat tilførsel af oxygen f.eks. koronar arteriespasme, koronar embolisme, anæmi, arytmi, hypertension eller hypotension.
- Type 3.** Pludselig uventet hjertedød inkl. hjertestop, hyp-pigt med symptomer tydende på myokardieiskæmi, ledsaget af en formodet nyttilkommen ST-elevation eller et nyttilkommet venstresidigt grenblok eller påvisning af formodet ny større obstruktion af koronararterie ved angiografi og/eller patologi, men hvor død opstår før end blodprøver er taget eller på et tidspunkt, hvor biomarkører ikke findes forhøjet i blodet
- Type 4a.** Myokardieinfarkt associeret til perkutan coronar intervention (PCI)
- Type 4b.** Myokardieinfarkt associeret med stenttrombose dokumenteret ved angiografi eller autopi.
- Type 5.** Myokardieinfarkt associeret til koronar by-pass operation (CABG)

## Tabel 3<sup>7,14</sup>

### Forhøjede troponin værdier hos patienter uden erkendt iskæmisk hjertesygdom.

- Traumatisk
- Svær hjereteinsufficiens – akut som kronisk
- Aortadissektion
- Aortaklapsygdom
- Hypertrofisk cardiomyopati
- Tachy- eller bradyarytmier, eller hjerteblok
- Apikal ballooning syndrom
- Rhabdomyolyse i forbindelse med hjertekirurgi
- Lungeemboli
- Svær pulmonal hypertension
- Nyreinsufficiens
- Akutte neurologiske lidelser f. eks. apoplexia cerebri (både infarkt og blødning).
- Infiltrative sygdomme, f. eks. amyloidose, hæmokromatose, sklerodermi, sarcoidose
- Inflammatorisk sygdom, f. eks. myokarditis eller myokardiel påvirkning ved endokarditis og perikarditis
- Toxisk, kemoterapi
- Kritisk syge patienter, specielt med respiratorisk insufficiens eller sepsis
- Forbrændinger med bredelse > 30% af overfladen
- Ekstrem fysisk udfoldelse

## Tabel 2

### Konsensusbaserede analysespecifikationer fastsat af en arbejdsgruppe under Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Selskab for Klinisk Biokemi.

| Komponent  | Leverandør Udstyr                             | Kit                        | 99 percentil                      | 10 % CV        | Anbefalet diagnostisk grænseværdi*      | Referencer |
|------------|---|----------------------------|-----------------------------------|----------------|---|------------|
| Troponin T | Roche Diagnostics Elecsys 1010, 2010 og E170  | Troponin T (4. generation) | < 0,01 µg/L                       | 0,03 µg/L      | <b>0,03 µg/L</b>                        | 10, 11     |
| Troponin I | Abbott Diagnostics Architect                  | STAT-Troponin I            | 0,025 µg/L                        | 0,03 µg/L      | <b>0,03 µg/L</b>                        | 12, 13     |
| Troponin I | Siemens Healthcare Diagnostics. Advia Centaur | TnI-Ultra                  | 0,04 µg/L                         | 0,03-0,04 µg/L | <b>0,04 µg/L</b>                        | 14, 15     |
| Troponin I | Siemens Healthcare Diagnostics Immulite 2500  | STAT-Troponin I            | 0,22 µg/L                         | 0,33 µg/L      | <b>0,40 µg/L</b>                        | 16         |
| CKMB masse | -   | -                          | Kvinder < 4 µg/L<br>Mænd < 7 µg/L | < 1 µg/L       | <b>Kvinder: 4 µg/L<br/>Mænd: 7 µg/L</b> | 17         |

\* værdier over den angivne diagnostiske grænseværdi anses forhøjede.



## Referencer

1. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of cardiology/ World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 1979;59:607-9.
2. 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 *samt* *J Am Coll Cardiol* 2000;21:1502-13 *samt* *Clin Chem* 2001;47:382-92.
3. Grande P, Holmvang L, Gøtzsche L, Steffensen R, Husted SE, Andersen HR, Ravkilde J, Bang LE, Hildebrandt P, Riis-Hansen P, Thayssen P, Bøtcher HE, Clemmensen P, Jensen GV, Jensen SE, Madsen JK. Akut koronar syndrom. Retningslinier for diagnostik og behandling 2004. Tillæg til *Cardiologisk Forum* 2005;(tillæg Januar):1-48.
4. Ravkilde J, Kristensen SR. Biokemisk diagnostik af akut koronar syndrom. Statusartikel. *Ugeskr Læger* 1999;161:5141-6.
5. Abedini S, Nielsen OW, Sajadieh A, Sigurd BM. Diagnose af akutt myokardieinfarkt i Danmark. *Ugeskr Læger* 1999;161:5165-8.
6. Hjortshøj S, Otterstad JE, Lindahl B, Danielsen R, Pullki K, Ravkilde J. The Biochemical Diagnosis of Myocardial Infarction Evolves towards ESC/ACC Consensus: Experiences from the Nordic Countries. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2005; 39:159-66.
7. Thygesen K, Alpert JS, White HD: Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525-38 *samt* *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2173-95 *samt* *Circulation* 2007;116:2634-53.
8. Morrow D, Cannon CP, Jesse RL, Newby K, Ravkilde J, Storrow AB, Wu AHB, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics & Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. *Clin Chem* 2007;53:552-74 *samt* *Circulation* 2007;115:e356-75
9. Apple FS, Jesse RL, Newby LK, Wu AH, Christenson RH, Cannon CP, Francis G, Morrow DA, Ravkilde J, Storrow AB, Tang W, Jaffe AS, Mair J, Ordonez-Llanos J, Pagani F, Panteghini M, Tate J. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2007;53:547-51.
10. Apple FS, Wu AHB, Jaffe AS. European society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: How to use existing assays clinically and for clinical trials. *Am Heart J* 2002;144:981-6.
11. Panteghini M, Pagani F, Yeo K-T J, Apple F, Christenson RH, Dati F, Mair J, Ravkilde J, Wu AHB. Evaluation of the imprecision at low-range concentrations of the assays for cardiac troponin determination. *Clin Chem* 2004;50:327-32.
12. Apple FS, Murakami MM. Serum and Plasma Cardiac Troponin I 99<sup>th</sup> Percentile Reference Values for 3<sup>rd</sup> Generation Assays. *Clin Chem* 2007;53:1558-60.
13. Lam Q, Black M, Youdell O, Spilsbury H, Schneider H-G. Performance Evaluation and Subsequent Clinical Experience with the Abbott Automated Architect STAT Troponin-I Assay. *Clin Chem* 2006;52:298-300.
14. Casals G, Filella X, Bedini JL. Evaluation of a new ultrasensitive assay for cardiac troponin I. *Clin Biochem* 2007;40:1406-13.
15. Melanson SE, Morrow DA, Jarolim P. Earlier detection of myocardial injury in a preliminary evaluation using assay with improved sensitivity. *Am J Clin Pathol* 2007;128:282-6.
16. James S, Flodin M, Johnston N, Lindahl B, Venge P. The Antibody Configurations of Cardiac Troponin I Assays May Determine Their Clinical Performance. *Clin Chem* 2006;52:832-7.
17. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99<sup>th</sup> percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for the use with European Society of Cardiology / American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem* 2003;49:1331-6.
18. Upubliceret data fra Region Midt (personlig meddelelse Søren Ladefoged, Jan Ravkilde)
19. Task Force for Diagnosis and treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-660.
20. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1-11.
21. Lim W, Qushmaq I, Cook DJ, Crowther MA, Heels-Ansdell D, Devereaux PJ, and the Troponin T Trials Group. Elevated troponin and myocardial infarction in the intensive care unit: a prospective study. *Critical Care* 2005;9:R636-R644.
22. Ackland GL, Mythen MG. Novel biomarkers in critical care: utility or futility?. *Crit Care* 2007;11:175 [Epub ahead of print].
23. Upubliceret data fra Region Nord (personlig meddelelse Jan Ravkilde, Erik Berg Schmidt)

