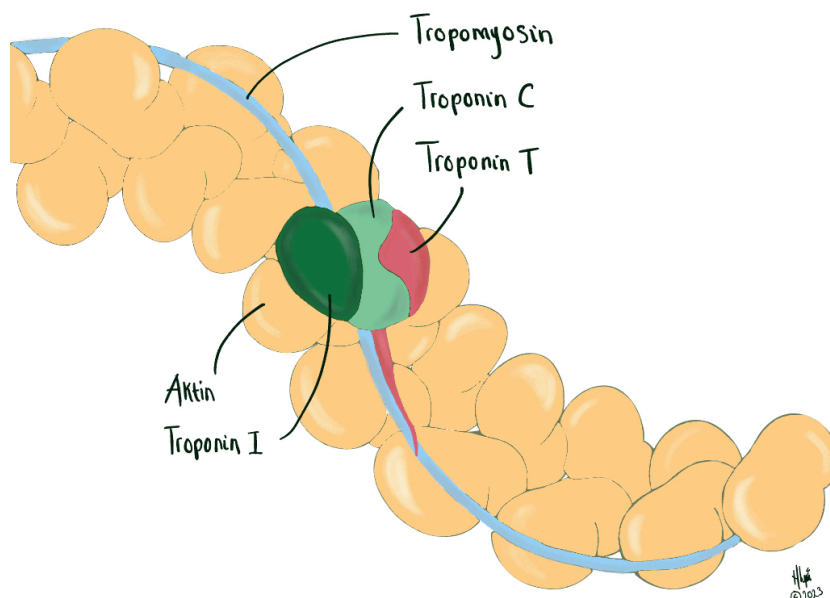


Hanna Lyså (Stud.med)
Hanna Nilsen Bruun (Stud.med)

Pasienter med diskrepante resultater for hjertespesifikk troponin (cTn)

Hovedoppgave i Profesjonsstudium medisin
Veileder: Ingrid Hov Odsæter (MD, PhD)
Medveileder: Gustav Mikkelsen (MD, PhD), Bjørnar Grenne (MD, PhD)
Januar 2024



H. Lyså

Hanna Lyså (Stud.med)
Hanna Nilsen Bruun (Stud.med)

Pasienter med diskrepante resultater for hjertespesifikk troponin (cTn)

Hovedoppgave i Profesjonsstudium medisin
Veileder: Ingrid Hov Odsæter (MD, PhD)
Medveileder: Gustav Mikkelsen (MD, PhD), Bjørnar Grenne (MD, PhD)
Januar 2024

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for klinisk og molekylær medisin



Kunnskap for en bedre verden

Forord

Oppgaven er skrevet ved Fakultetet for Medisin- og Helsevitenskap som hovedoppgave ved profesjonsstudiet i medisin ved NTNU. Arbeidet har hovedsakelig foregått i stadium IIIA i femte studieår, høsten 2023.

Vi vil takke våre veiledere, Ingrid Hov Odsæter (overlege ved Avdeling for medisinsk biokjemi, St. Olavs hospital, førsteamanuensis ved Institutt for klinisk og molekylær medisin), Gustav Mikkelsen (overlege ved Avdeling for medisinsk biokjemi, St. Olavs hospital, førsteamanuensis ved Institutt for klinisk og molekylær medisin) og Bjørnar Leangen Grenne (overlege ved Klinikk for hjertemedisin, St. Olavs hospital, førsteamanuensis ved Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk). Takk for god oppfølging gjennom hele prosjektet, med innspill og råd som har ført oss frem.

Takk til Hanna for godt og utfyllende samarbeid, lange lunsjer og iskaffe.

Sammendrag

Bakgrunn

Hjertespesifikke troponiner er deler av kontrakttilapparatet i myocytter. Grunnet den spesifikke tilstedeværelsen i myokard, samt utslipp ved skade på myocytterne, er hjertespesifikke troponiner gode biomarkører for påvisning av myokardskade. Den biokjemiske definisjonen av akutt hjerteinfarkt baserer seg på deteksjon av troponinverdier over 99-persentilen for en frisk referansepopulasjon, sammen med dynamiske konsentrasjonsendringer i form av økning og/eller fall mellom to målinger.

Analysemetoder for både troponin T og troponin I brukes i vanlig klinisk praksis ved norske sykehus i dag. Selv om troponin T og troponin I brukes på lik indikasjon i klinisk praksis og i utgangspunktet gir den samme diagnostiske og prognostiske informasjonen, samsvarer ikke alltid disse verdiene med hverandre. Grunnet ulike analysemetoder og manglende standardisering av metodene, vil systematiske og tilfeldige forskjeller være forventet. Samtidig observeres det et større avvik enn det som er forventet hos enkelte individer. Det kan være flere årsaker til dette, hvorav både kardielle og ikke-kardielle årsaker samt mulighet for analytisk interferens, er rapportert å kunne bidra. Dette er klinisk relevant, da det kan være kilde til ulik vurdering av pasienter med klinikk på myokardiskemi.

Målet med dette prosjektet er å sammenlikne pasienter med stor absolutt diskrepans i troponinverdier målt med ulike metoder for troponin T og troponin I, med pasienter som har liten eller ingen diskrepans. Hensikten er å undersøke om det er mulig å identifisere spesifikke faktorer som medvirker til dette. Det har tidligere blitt beskrevet sammenhenger mellom både nyrefunksjon, hjerterelaterte lidelser og diskrepante troponinverdier, men prosjektet ønsker i tillegg å se på annen komorbiditet, medikamenter og langsiktig utfall hos disse pasientene. Prosjektet har en eksplorativ hensikt, og ikke som mål å konkludere med endelige årsaker til fenomenet, snarere å generere hypoteser på et område hvor kunnskapen er liten.

Materiale og metode

Prosjektet er en nøstet kasus-kontroll-studie av populasjonen inkludert i BIOMAK-studien. Det omfattet pasienter lagt inn på, eller i poliklinisk kontakt med St. Olavs hospital, der det var mistanke om akutt koronarsyndrom uten funn av signifikante ST-elevasjoner på EKG ved blodprøvetaking. Det ble målt troponiner med tre ulike metoder hos disse pasientene.

Datamaterialet omfattet prøvesett fra 4417 pasienter, og var utgangspunkt for journalgjennomgang og datainnhenting hos 158 pasienter med og uten diskrepante troponinverdier.

Resultater

Det var varierende korrelasjonsgrad mellom de ulike måle metodene for troponin. Korrelasjonen var sterkest mellom analysemetodene for troponin I, og svakest mellom analysemetoden for troponin T fra Roche og analysemetoden for troponin I fra Siemens.

Variablene hypertensjon, tidligere klaffesykdom og bruk av sulfonamider hadde signifikant ($p < 0,01$) høyere forekomst blant pasienter med diskrepante troponinverdier. I sammenlikningen av troponin T og troponin I fra Abbott var det signifikant høyere forekomst av hypertensjon. I sammenlikningen av troponin T og troponin I fra Siemens var det signifikant høyere forekomst av sulfonamid-bruk. I sammenlikningen av de to metodene for troponin I var det signifikant høyere forekomst av tidligere klaffesykdom.

Det var også nær-signifikante funn ($p = 0,01$) for økt forekomst av hjerteinfarkt som diagnose ved aktuell innleggelse for sammenlikning av troponin T og troponin I fra Siemens, samt i sammenlikningen av de to metodene for troponin I. Noen variabler var forventet å forekomme oftere ved diskrepante troponinverdier, slik som redusert nyrefunksjon og hjertetilstander, uten at dette forekom. Det var ingen funn knyttet til pasientenes status ett år senere.

Fortolkning

Hypertensjon er tidligere beskrevet å kunne gi en større økning i troponin I sammenliknet med troponin T. I dette prosjektet spekuleres det også i om interferens med antihypertensive medikamenter kan bidra til den observerte diskrepansen.

Bruk av sulfonamider er ikke tidligere undersøkt i relasjon til diskrepante troponinverdier. Imidlertid er tilstander som behandles med sulfonamider, slik som nyresvikt og hjertesvikt, tidligere beskrevet å kunne gi ulike nivåer av troponin I og troponin T. Også her kan analytisk interferens være en mulig bidragsytende faktor.

Tidligere klaffesykdom forekom hyppigere i gruppen med diskrepante verdier for de to analysemetodene for troponin I. Samtidig var ikke metodene for troponin I konsekvent

diskrepante i andre signifikante sammenlikninger med troponin T. Dette gir grunnlag for hypoteser knyttet til metodespesifikke forskjeller og analytisk interferens.

Forskjellig kinetikk for troponin I og troponin T forklarer trolig den nær-signifikante økte forekomsten av hjerteinfarkt som aktuell diagnose i sammenlikningen av troponin T og troponin I. Den økte forekomsten ved diskrepans mellom de to ulike analysene for troponin I kan trolig skyldes analysespesifikke faktorer.

Dette er en liten studie med et lite tallgrunnlag for hver sammenlikning, men belyser kliniske utfordringer ved bruk av ulike analysemetoder for troponin. Den mulige årsakssammenhengen krever videre utforskning.

Abstract

Background

Cardiac troponins are parts of the contractile apparatus in myocytes. Due to their specific presence in the myocardium, as well as release in the event of myocyte injury, troponins are suitable biomarkers for detection of myocardial injury. The biochemical definition of acute myocardial infarction is based on the detection of elevated cardiac troponin values above the 99th percentile in a healthy reference population, together with dynamic changes in concentration in the form of rise and/or fall between two measurements.

Assays for both troponin T and troponin I are used in the daily clinical practice at Norwegian hospitals. Although troponin T and troponin I are used on the same indications in clinical practice and for all practical reasons provide the same diagnostic and prognostic information, these values do not always correspond with each other. Due to different assays and lack of standardization, systematical and random differences are expected. At the same time, some individuals show a larger discrepancy than expected. There can be several reasons for this, of which both cardiac and non-cardiac causes, as well as the possibility for analytical interference, have been reported to contribute. This is clinically relevant, as it can be source to a different assessment of patients with clinical signs of cardiac ischemia.

The aim of this project is to compare patients with a large absolute discrepancy in troponin values measured with different assays for troponin T and troponin I, with patients who have little or no discrepancy. The purpose is to investigate whether it is possible to identify specific factors that may contribute to this. Connections between both kidney function, cardiac

conditions and discrepant troponin values are previously described, but the aim is also to investigate other comorbidities, medications and long-term outcome in these patients. The project has an exploratory purpose and does not aim to conclude with final causes of the phenomenon, but rather generate hypothesis in an area where knowledge is limited.

Materials and Methods

The project is a nested case-control study of the population included in the BIOMAK study. It included patients admitted to, or in outpatient contact with St. Olav's hospital, with suspected acute coronary syndrome without detection of significant ST elevations in ECG at point of blood sampling. Troponins were measured using three different assays for these patients. The data material included sample sets from 4417 patients and was the basis for reviews of medical records and data collection among 158 patients with and without discrepant troponin values.

Results

There was a varying degree of correlation between the different troponin assays. The correlation was strongest between the assays for troponin I, and weakest between the assay for troponin T from Roche and the assay for troponin I from Siemens.

The variables hypertension, previous valvular disease and use of sulfonamides had a significantly ($p < 0.01$) higher incidence among patients with discrepant troponin values. In the comparison of troponin T and troponin I from Abbott, there was a significantly higher occurrence of hypertension. In the comparison of troponin T and troponin I from Siemens, there was a significantly more frequent occurrence of the use of sulfonamides. In the comparison of the two assays for troponin I, there was a significant higher occurrence of previous valvular disease.

There were also near-significant findings ($p = 0.01$) for increased frequency of myocardial infarction at current admission in the comparison of troponin T and troponin I from Siemens, as well as the comparison of the two assays for troponin I. An increased frequency was anticipated for certain variables among patients with discrepant troponin values, such as reduced kidney function and heart-related conditions, this did not occur. There were no findings related to the patients' status one year later.

Interpretation

Hypertension is previously described as cause of greater increase in troponin I compared to troponin T. In this project, it is also speculated whether the interference of antihypertensive drugs can contribute to the observed discrepancy.

The use of sulfonamides has not previously been investigated in relation to discrepant troponin values. However, conditions treated with sulfonamides, such as kidney failure and heart failure, have previously been described as a cause of different levels of troponin I and troponin T. Here as well, analytical interference can be a possible contributing factor.

Previous valvular disease occurred more frequently among patients with discrepant values for the two assays for troponin I. At the same time, the assays for troponin I were not consistently discrepant in other significant comparisons with troponin T. This provides a basis for hypotheses related to method-specific differences and analytical interference.

Different kinetics for troponin I and troponin T probably explain the near-significant increased frequency of myocardial infarction at current admission in the comparison of troponin T and troponin I. The increased frequency among patients with discrepant troponin values for the comparison of the two troponin I assays, is probably due to assay specific factors.

This is a small study with a small sample size for each comparison but highlights the clinical challenge when using various troponin assays. The possible causal relationship require further exploration.

Innholdsfortegnelse

<i>Forord</i>	1
<i>Sammendrag</i>	2
Bakgrunn	2
Materiale og metode.....	2
Resultater	3
Fortolkning.....	3
<i>Abstract</i>	4
Background	4
Materials and Methods	5
Results.....	5
Interpretation.....	6
<i>Innholdsfortegnelse</i>	7
<i>Forkortelser og begreper</i>	9
<i>Bakgrunn</i>	10
Hva er troponiner?	10
Hva er diskrepante cTn-verdier?.....	10
Akutt koronarsyndrom	11
Forhøyede cTn-verdier	12
Analytisk interferens.....	13
Formålet med oppgaven.....	13
<i>Materiale og metode</i>	15
Studiedesign og populasjon	15
Materiale	15
Regresjonsanalyse og korrelasjonsanalyser.....	15
Generering av kasuser	16
Generering av kontroller	16
Datainnhenting og -bearbeiding.....	17
Verktøy og statistiske analyser.....	17
Etikk og personvern	18
<i>Resultater</i>	19
Regresjonsanalyser og korrelasjonsanalyser	19
Populasjon.....	21

Troponinverdier	22
Binære variabler	23
Kjønn og kardiovaskulære risikofaktorer	23
Tidligere sykdommer.....	23
Diagnose ved aktuell innleggelse	24
Medikamenter.....	24
«Andre» tilstander	24
Hvordan gikk det med pasientene?.....	25
Kontinuerlige variabler.....	25
<i>Diskusjon</i>	<i>26</i>
Korrelasjon	26
Kjønn	26
Kardiovaskulære risikofaktorer	27
Hjerteinfarkt	28
Hjertesvikt.....	29
Klaffesykdom	29
Nyrefunksjon.....	30
Strukturell hjertesykdom	31
Medikamenter.....	31
Skjelettmuskel-patologi.....	33
Reumatisk- og autoimmun-assosierte tilstander	33
Fysisk aktivitet	34
Hvordan gikk det med pasientene?.....	34
Anvendbarhet	34
Styrker og svakheter	35
Studiens styrker	35
Studiens svakheter	35
Konklusjon.....	37
Referanser.....	38
Vedlegg.....	42

Forkortelser og begreper

Begrep/Forkortelse	Definisjon
cTn	Hjertespesifikke troponiner
cTnT	Hjertespesifikk troponin T
cTnI	Hjertespesifikk troponin I
hs-cTn	Høysensitive troponinanalyser, har en analytisk upresisjon på opptil 10% ved 99-persentilens i en frisk populasjon og har målbare verdier hos minst 50% av friske individer
AMI	Akutt hjerteinfarkt (Akutt myokardinfarkt)
STEMI	Akutt hjerteinfarkt med ST-elevasjon i EKG
NSTEMI	Akutt hjerteinfarkt uten ST-elevasjon i EKG
UAP	Ustabil angina pectoris
AKS	Akutt koronarsyndrom
MACE	Forkortelse for «Major Adverse Cardiovascular Events» (Store alvorlige kardiovaskulære hendelser) slik som hjerteinfarkt, revaskularisering og død alle årsaker. I dette prosjektet innen 30 dager
Myokardskade	Biokjemisk diagnose, minst en cTn måling over 99-persentilen
Akutt myokardskade	Biokjemisk diagnose, cTn måling over 99-persentilen med konsentrasjonsendring på +/- 20% eller en cTn måling under 99-persentilen med konsentrasjonsendring på +50%
CDK-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Bakgrunn

Hva er troponiner?

Troponiner er proteiner som inngår i, og utgjør en viktig funksjon i reguleringen av muskelkontraksjon. De forekommer i struktur med aktin og tropomyosin, og utgjør en sentral rolle i reguleringen av kalsium i kontrakttilapparatet. Troponinstrukturen består av tre ulike subtyper: troponin C, troponin T og troponin I (1).

For troponin I og T finnes det hjertespesifikke troponiner (cTn) (1). cTn er deler av kontrakttilapparatet i hjertemuskelceller (myocytter), og finnes nesten utelukkende i hjertet (2). Der forekommer de først og fremst bundet til kontrakttilapparatet, mens en mindre andel er fritt i cellenes cytoplasma (1). Det er aminosyrekkefølgen som gjør at hjertespesifikk troponin T (cTnT) og hjertespesifikk troponin I (cTnI) skiller seg fra troponiner funnet i tverrstripet muskulatur (1). Ved skade på myocytter, slik som ved et akutt hjerteinfarkt (AMI), vil cTn og annet celleinnhold fra myocytterne lekke ut i blodet (1). Grunnet den spesifikke tilstedeværelsen i myokard, samt utslipp ved skade på myocytterne, er cTn gode biomarkører for påvisning av myokardskade (3). Konsentrasjonen av cTn i plasma korrelerer med omfanget av iskemisk eller non-iskemisk skade på myokard, og har høy vevsspesifisitet (4).

Kinetikken til cTnT og cTnI er ulik. Konsentrasjonen av cTnI i blod øker raskere sammenliknet med cTnT. cTnI kan på sitt høyeste nå et nivå ti ganger så høyt som cTnT, men har raskere fall i konsentrasjon (5, 6).

Hva er diskrepante cTn-verdier?

Analysemetoder for både cTnT og cTnI brukes i vanlig klinisk praksis ved norske sykehus i dag. De fleste sykehus bruker imidlertid kun én av disse metodene, og valg av metode varierer mellom sykehus. I 2010 viste en spørreundersøkelse gjort blant 62 laboratorier i Norge at 60% brukte en analysemetode for cTnT og 40% brukte en metode for cTnI (7).

cTnT og cTnI brukes på lik indikasjon i klinisk praksis og gir i utgangspunktet den samme diagnostiske og prognostiske informasjonen, men de numeriske verdiene er ikke direkte sammenliknbare (1, 2, 6). Grunnet ulike analysemetoder, er det forventet en liten forskjell i deteksjon av verdier over 99-persentilen for en frisk referansepopulasjon. Samtidig observeres det hos enkelte et langt større avvik enn forventet (6, 8, 9). Det kan være flere årsaker til dette,

hvorav både kardielle og ikke-kardielle årsaker, samt mulighet for analytisk interferens er rapportert å kunne bidra (6, 10).

Akutt koronarsyndrom

Akutt koronarsyndrom (AKS) er en klinisk tilstand som omfatter både AMI og ustabil angina pectoris (UAP). AMI omfatter både ST-elevasjonsinfarkt (STEMI) og non-ST-elevasjonsinfarkt (NSTEMI) (3). STEMI-diagnosen kan stilles ved funn av nytilkomne signifikante ST-elevasjoner i EKG, sammen med biokjemiske funn forenelig med AMI (2). Ved NSTEMI er det mer variable EKG-funn, og diagnosen kan derfor være utfordrende å stille. Spesielt krevende kan det være å differensiere NSTEMI fra UAP. Disse kan ikke skilles klinisk, men er to ulike diagnoser som krever ulik utredning og behandling (2). For å skille mellom disse, er biokjemiske målinger av cTn sentralt. Mens diagnosen NSTEMI kommer av iskemisk skade på myocytter med påfølgende nekrose, er ikke UAP en tilstand med nekrose. Dette gjør at NSTEMI manifesterer seg med forhøyede biokjemiske målinger av cTn, mens UAP ikke gir en tilsvarende endring biokjemisk (3).

Klinisk stilles diagnosen AMI gjennom en kombinasjon av kliniske symptomer, funn og biokjemiske målinger. Typiske symptomer som kan indikere koronar iskemi er brystmerter eller ubehag i epigastriet, utstrålende smerter til overekstremitetene eller kjeven, samt tungpust og fatigue (2).

Den biokjemiske diagnosen myokardskade baserer seg både på plasmakonsentrasjonen av cTn og dynamiske endringer av denne. Det foreligger myokardskade dersom minst én av cTn-målingene er over 99-persentilen i en frisk populasjon (2). Dersom det i tillegg forekommer dynamiske endringer i plasmakonsentrasjonen, i form av økning og/eller fall («rise and/or fall») mellom to målinger, er det et uttrykk for akutt myokardskade (2). Dette defineres som en endring mellom to målinger på minst 20%, eller som en endring på 50% dersom første måling er under 99-persentilen (10). Der akutt myokardskade viser seg med dynamiske cTn-verdier, kjennetegnes kronisk myokardskade av vedvarende forhøyede cTn-verdier uten dynamikk (10).

cTn-frigjøringen fra skadde myocytter skjer i to trinn. Først frigjøres cTn som ligger fritt i cellenes cytoplasma til det ekstracellulære rommet, før strukturbundet cTn frigjøres senere (3). Halveringstiden til den første utslippsbølgen er på rundt to timer, mens den andre

utslippsbølgen har en halveringstid på opptil 20 timer (3). Forhøyede cTn-konsentrasjoner kan detekteres i blodet fra to timer og opptil to uker etter et AMI (3, 4).

AMI-diagnosen stilles ved påvist akutt myokardskade og samtidig typiske symptomer på myokardiskemi (2). Høysensstive troponinanalyser (hs-cTn) er grunnlaget for den biokjemiske definisjon av AMI i dag (4). hs-cTn har en analytisk upresisjon på under 10% ved 99-persentilen i en frisk populasjon (3, 6). Dette regnes som øvre referansegrense hos friske individer, og anvendes som en diagnostisk beslutningsgrense for AMI (3). Disse analysemetodene muliggjør måling av svært lave cTn-konsentrasjoner og deteksjon av små endringer i sirkulerende konsentrasjoner (3, 10). Det er imidlertid sentralt at hs-cTn-analysene ikke er standardiserte, dermed forekommer varierende resultater med ulike metoder og metodespesifikke 99-persentiler (3, 8).

Forhøyede cTn-verdier

Til tross for at forhøyede cTn-konsentrasjoner antyder skade på myocytter, gir det ingen informasjon om den underliggende årsaken (2). Slik er cTn en myokardspesifikk markør, men ikke spesifikk for AMI (3). Forhøyede cTn-konsentrasjoner kan også sees ved andre kardielle tilstander, som hjertesvikt, arytmier, klaffesykdom, venstre ventrikkelhypertrofi og myokarditt (3, 10). Det kan også sees ved økt volumbelastning med mekanisk strekk og fysiologisk belastning i ellers friske hjerter (2).

I litteraturen er det beskrevet forhøyede cTn-nivåer ved flere ikke-kardielle tilstander (1). Eksempler på slike tilstander er lungeemboli, en rekke reumatiske tilstander, hematologiske maligniteter, endokrine sykdommer, alvorlig hodetraume og subarachnoidalblødning (1, 3, 10). Hva som er den underliggende årsaken til dette er ikke tilstrekkelig kartlagt, og det er usikkerhet i om funnene i realiteten er uttrykk for samtidig påvirkning på hjertet (1). Videre har det også blitt rapportert økte cTn-konsentrasjoner hos pasienter med sepsis og hos intuberte pasienter, som kan sees i sammenheng med uttalt organdysfunksjon (1, 10).

Nyrefunksjonens påvirkning på cTn-konsentrasjonen er godt dokumentert. Pasienter med kronisk nyresvikt kan ha forhøyede konsentrasjoner av både cTnT og cTnI, selv i fravær av aktiv myokardsykdom (1). Hos denne gruppen sees det oftere økte konsentrasjoner av cTnT sammenliknet med cTnI (6). Den kausale sammenhengen mellom nyrefunksjon og cTn-konsentrasjoner er ikke fullt kartlagt, men det antas at både den reduserte cTn-utskillelsen via

nyrene og pågående myokardskade er bidragsytende (6). Økte cTn-verdier hos pasienter med redusert nyrefunksjon kan derfor være vanskelig å tolke.

Også hos pasienter med skjelettmuskelskade eller –patologi kan det måles økte verdier for cTnT (6). Under fosterutviklingen er cTnT til stede både i kardielt vev, embryonalt vev og skjelettmuskelvev. Normalt nedreguleres dette i skjelettmuskulatur, slik at cTnT ikke er til stede her hos friske, voksne individer (1, 6). Imidlertid kan noen former for kronisk patologi i skjelettmuskulatur, for eksempel ved ulike skjelettmuskelmyopatis, føre til at cTnT reuttrykkes utenfor myokard. Dette kan da gi opphav til målbare cTnT-konsentrasjoner (6). I motsetning til cTnT, er cTnI aldri uttrykt i skjelettmuskelvev, verken under fosterutviklingen eller senere i voksenlivet (1).

Hos friske individer kan fysisk aktivitet av ulik intensitet gi økte cTn-konsentrasjoner (10). Slike funn er spesielt relatert til hard fysisk anstrengelse, der cTn-nivået i blod kan gå langt over 99-persentilen (10). Sammenliknet med et AMI, vil cTn-stigning grunnet fysisk anstrengelse raskere gå tilbake til habituell verdi (10).

Analytisk interferens

Ved måling av cTn, kan analytisk interferens være årsak til påvirket testresultat (6). Dette kan komme av ulike årsaker. Eksempler på analytisk interferens som kan gi falskt lave cTn-verdier er bruk av biotin-tilskudd, hemolyse i aktuell blodprøve, eller autoantistoffer mot troponiner (3, 6). Slike autoantistoffer kan dannes i forbindelse med autoimmune tilstander (6). Eksempler på analytisk interferens som kan gi falskt forhøyede cTn-verdier er heterofile antistoff og makrotroponiner (6). Dersom kliniker mistenker falske positive eller negative resultater, bør det gjennomføres en ny analyse av cTn og laboratorium kontaktes (3).

Formålet med oppgaven

Diskrepante cTn-verdier har blitt beskrevet flere ganger i litteraturen, uten at det har blitt fastslått endelige årsaker til fenomenet. Dette er klinisk relevant, da det kan være kilde til ulik vurdering av pasienter med klinikk på myokardiskemi (4).

Målet med prosjektet er å sammenlikne pasienter med stor absolutt diskrepans i cTn-målinger målt med ulike metoder for cTnT og cTnI, med pasienter som har liten eller ingen diskrepans. Hensikten er å undersøke om det er mulig å identifisere spesifikke faktorer som medvirker til dette. Det har tidligere blitt beskrevet sammenhenger mellom diskrepante cTn-verdier,

nyrefunksjon og hjerterelaterte lidelser (4), men prosjektet ønsker i tillegg å se på annen komorbiditet, medikamenter og langsiktig utfall hos disse pasientene. Det er kjent at systematiske analytiske faktorer kan bidra til diskrepans mellom cTn-verdier, dette utforskes ikke i prosjektet.

Prosjektet har en eksplorativ hensikt, og ikke som mål å konkludere med endelige årsaker til fenomenet, snarere å generere hypoteser på et område hvor kunnskapen er liten.

Materiale og metode

Studiedesign og populasjon

Prosjektet er en nøstet kasus-kontroll-studie av populasjonen inkludert i BIOMAK-studien (11). Populasjonen besto av pasienter lagt inn på eller i poliklinisk kontakt med St. Olavs hospital, med mistanke om AKS uten funn av signifikante ST-elevasjoner på EKG ved prøvetakning. Hver kasus ble sammenliknet med to kontroller med lik alder.

Materiale

4417 pasienter lagt inn på eller utredet ved St. Olavs hospital i tidsperioden fra desember 2019 til desember 2022 ble inkludert i BIOMAK-studien.

Som ledd i den ordinære utredningen av AKS på St. Olavs hospital i den aktuelle perioden ble det målt cTnT med analysemetoden Roche Elecsys High Sensitive Troponin T (12, 13). Hos pasienter inkludert i BIOMAK-studien ble det også analysert cTnI med to ulike analysemetoder: Abbott Alinity i STAT High Sensitive Troponin-I (hsTnI STAT) og Siemens ADIVA Centaur High Sensitivity Troponin I (TNIH) (14, 15).

Fra det originale datasettet ble den første registrerte verdien hos hver pasient hentet ut, resterende verdier fra samme pasient inngikk ikke i analysene.

Regresjonsanalyse og korrelasjonsanalyser

Passing-Bablok-regresjon ble brukt til å beregne forventet verdi av en analysemetode basert på reelt målt verdi ved den andre analysemetoden. Residualverdiene fra regresjonsanalysene ble videre brukt til definisjon av pasienter med og uten diskrepante cTn-verdier.

Pasienter med hemolyse eller manglende verdi for én eller begge metoder i aktuell regresjonsanalyse utgikk fra den respektive regresjonsanalysen. Mange av blodprøvesvarene inneholdt sensurerte verdier (< mindre enn, > større enn), disse verdiene ble konvertert til høyeste eller laveste kvantiterbare verdi, for videre bruk i regresjonsanalyser og databearbeiding.

Generering av kasuser

I prosjektet ble diskrepans definert som de mest avvikende resultatene for cTn-målinger basert på modellert forventet verdi for resultat av den andre metoden. Målet var å se på absolutt diskrepans i et klinisk relevant område der stor forskjell mellom resultater for ulike analysemetode kan ha betydning for utredning og behandling.

Regresjonsanalysene ble benyttet til identifisering av kaspasientene. X-variabelen ble beregnet fra lavest kvantiterbare verdi for analysemetoden til sju ganger 99-persentilen, oppgitt av produsent (13-15), og rundet av til nærmeste hele 50 (Tabell 1). Dette ble gjort for å unngå at pasienter med svært store verdier for begge analysemetoder ble kaspasienter. Disse pasientene ville blitt håndtert likt uavhengig av valg av analysemetode, og er slik av liten klinisk relevans.

Analyse	99-persentilen	Nedre grense: Laveste detekterbare verdi	Øvre grense: 7x 99-persentilen avrundet til nærmeste 50
cTnT Roche	14,00 ng/l	10,00 ng/l	100,00 ng/l
cTnI Abbott	26,20 ng/l	0,10 ng/l	200,00 ng/l
cTnI Siemens	47,34 ng/l	2,50 ng/l	350,00 ng/l

Tabell 1 Filter, intervall for x-verdi.

Til sammen ble det gjennomført seks regresjonsanalyser der de tre analysemetodene ble sammenliknet begge veier. De ti pasientene med høyest perpendikulær residualverdi i hver av regresjonsanalysene utgjorde kaspasientgruppen. Sammenlikningene hver vei ble slått sammen til å danne tre kaspasientgrupper for henholdsvis cTnT Roche vs. cTnI Abbott, cTnT Roche vs. cTnI Siemens og cTnI Abbott vs. cTnI Siemens.

Generering av kontroller

Som definisjon på hvilke pasienter som ikke hadde diskrepante cTn-verdier, ble perpendikulær residualverdi mellom reelt målt verdi og modellert verdi også benyttet. Pasienter med residualverdi mellom 25-75-persentilen for aktuell sammenlikning ble lagt til i kontroll-poolen. Dette ga mellom 1000-2000 mulige kontroller for hver av de seks sammenlikningene.

Utvelgelse av parvis sammenlikning

Kasuser og kontroller ble videre parvis sammenstilt basert på alder. For hver kasus ble det generert en kontrollgruppe fra aktuell kontroll-pool med et aldersintervall på +/- 0,5 år fra kasuspasientens alder. Dette ga mellom 3-63 mulige kontroller for hver kasus. Ut fra dette ble det tilfeldig valgt to kontroller per kasus.

Det ble i ett tilfelle nødvendig å øke aldersintervallet til +/- 1,25 år for å finne tilstrekkelig antall kontroller. I et annet tilfelle ble den første genererte kontrollen forkastet da kontrollpasienten hadde hemolyse i blodprøven.

Datainnhenting og -bearbeiding

Gjennom journalgjennomgang ble de som gjennomgikk journalen holdt i uvitenhet om pasienten tilhørte kasus eller kontrollgruppen. Journalene ble gjennomgått ved å se på alle notater før den aktuelle innleggelsen der cTn-settet ble tatt, og frem til ett år etter aktuell innleggelse. Det ble hentet ut informasjon til forhåndsbestemte variabler.

Odds ratio (OR) ble beregnet for variabler med $\geq 15\%$ differanse mellom kasus- og kontrollgruppe. Grunnet et stort antall variabler, ble 0,01 benyttet som grense for statistisk signifikant p-verdi.

Verktøy og statistiske analyser

Microsoft Excel versjon 16 ble benyttet til oppbevaring av datamaterialet og til å registrere variabler ved journal- og datagjennomgang, samt utregning av prosentvis forskjell og median.

MedCalc Statistical Software versjon 20 ble benyttet til Passing-Bablok-regresjon, beregning av Spearmans korrelasjonskoeffisient, OR og Wilcoxon test for paired samples. Binære variabler ble analysert ved å regne ut OR for aktuell variabel mellom gruppen med diskrepante cTn-verdier og gruppen med ikke-diskrepante cTn-verdier i aktuell sammenlikning. De kontinuerlige variablene ble analysert ved hjelp av Wilcoxon test for paired samples.

IBM SPSS Statistics 29 ble benyttet til å generere tilfeldige kontroller, og til frekvensanalyser av innsamlet data.

Mange av pasientene hadde sensurerte verdier for eGFR. CDK-EPI-formelen ble brukt til utregning av eGFR ved St. Olavs hospital (16). Kalkulatoren til MDCalc ble brukt for å regne ut nøyaktig eGFR for pasienter med eGFR over 90ml/min/1,73m² (17).

Etikk og personvern

Dette delprosjektet ble godkjent av Regional Etisk Komite (REK) Midt-Norge som et underprosjekt av BIOMAK-studien før oppstart. REK prosjektnummer 2018/648. Før prosjektstart ble det utarbeidet en personvernkonsekvensvurdering (DPIA) for prosjektet. Aidentifiserte data ble lagret på NTNUs OneDrive løsning. Identifiserbare data ble lagret på dedikerte filområder på St. Olavs hospitals nettverk, med begrenset tilgang.

Resultater

Variablene hypertensjon, tidligere klaffesykdom og bruk av sulfonamider har høyest forekomst hos pasienter med diskrepante cTn-verdier, med $p < 0,01$. Hjerterinfarkt som diagnose ved aktuell innleggelse hadde mulig høyere forekomst hos pasienter med diskrepante cTn-verdier, med $p = 0,01$.

Det var ingen signifikant forskjell mellom kasus- og kontrollgruppene for variabler der det var forventet funn basert på tidligere litteratur. Dette gjaldt variablene redusert nyrefunksjon, ulike hjertelidelser, nylig hard fysisk aktivitet og skjelettmuskelpatologi.

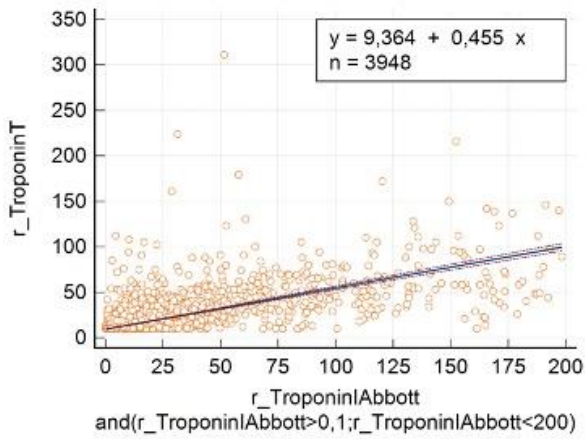
Dette prosjektet har også sett på hvordan det gikk med pasientene etter den aktuelle innleggelsen, noe få andre studier har undersøkt. Dette gjennom variabler slik som død, AMI og revaskularisering. Her er det ikke funn av noen signifikant forskjell mellom kasus- og kontrollpasienter.

Regresjonsanalyser og korrelasjonsanalyser

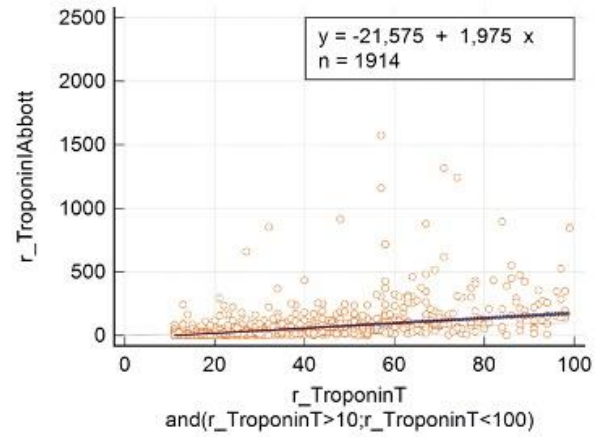
Regresjonsanalyser ble utført med Passing-Bablok regresjonsanalyse. To analysemetoder ble sammenliknet begge veier, se figur 1.1-1.6. Spearmans korrelasjonskoeffisient var positiv for alle sammenlikninger, men med ulik korrelasjonsgrad, se tabell 2.

Gruppe	Spearmans rho (95% CI)	P verdi
cTnT Roche (y) vs. cTnI Abbott (x)	0,8 (0,8 - 0,8)	<0,01
cTnI Abbott (y) vs. cTnT Roche (x)	0,7 (0,7 - 0,7)	<0,01
cTnT Roche (y) vs. cTnI Siemens (x)	0,7 (0,7 - 0,7)	<0,01
cTnI Siemens (y) vs. cTnT Roche (x)	0,7 (0,6 - 0,7)	<0,01
cTnI Abbott (y) vs. cTnI Siemens (x)	0,9 (0,9 - 0,9)	<0,01
cTnI Siemens (y) vs. cTnI Abbott (x)	0,9 (0,9 - 0,9)	<0,01

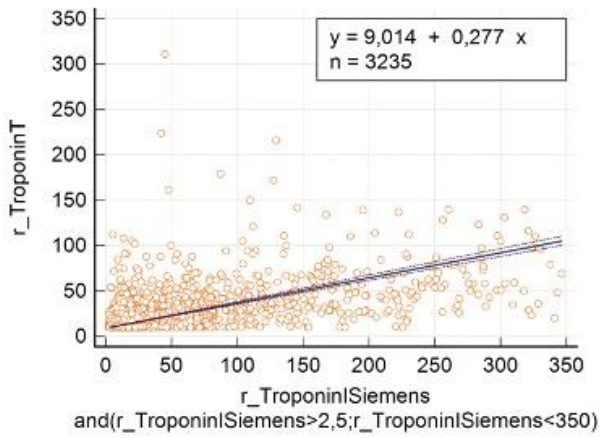
Tabell 2: Spearmans korrelasjonskoeffisient (Spearmans rho) for de seks gruppene. Uthevede P-verdier $< 0,01$. CI = konfidensintervall



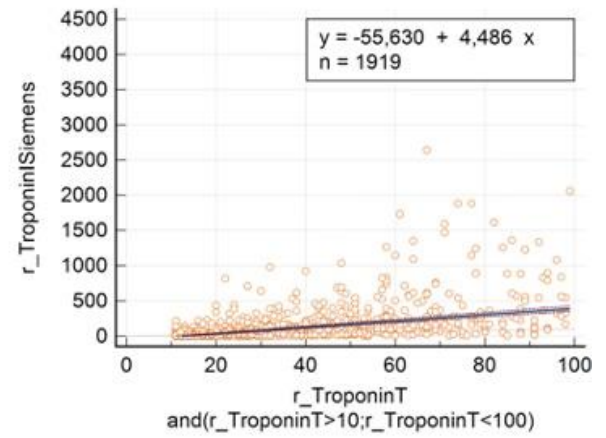
Figur 1.1: cTnI Abbott (x), cTnT Roche (y). Målt i ng/L.



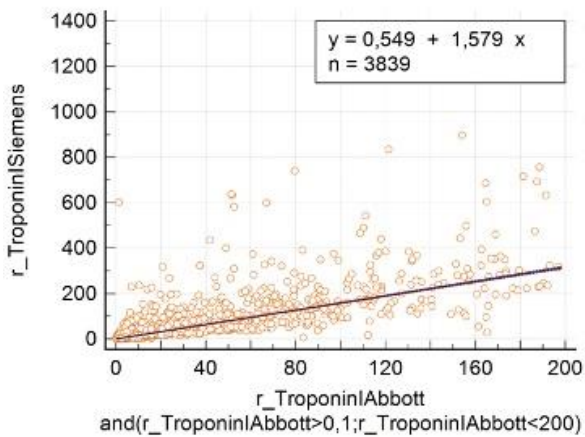
Figur 1.2: cTnT Roche (x), cTnI Abbott (y). Målt i ng/L.



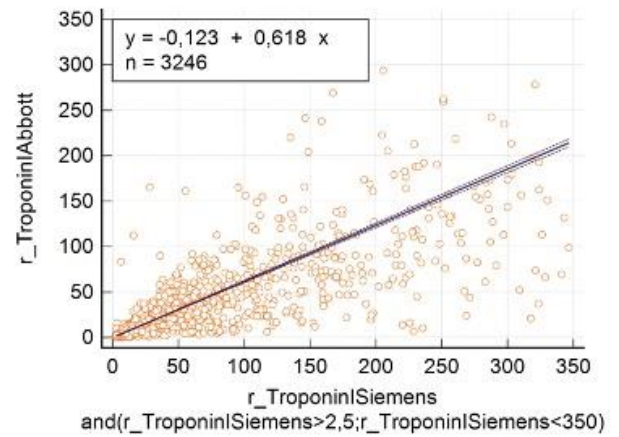
Figur 1.3: cTnI Siemens (x), cTnT Roche (y). Målt i ng/L.



Figur 1.4: cTnT Roche (x), cTnI Siemens (y). Målt i ng/L.



Figur 1.5: cTnI Abbot (x), cTnI Siemens (y). Målt i ng/L.

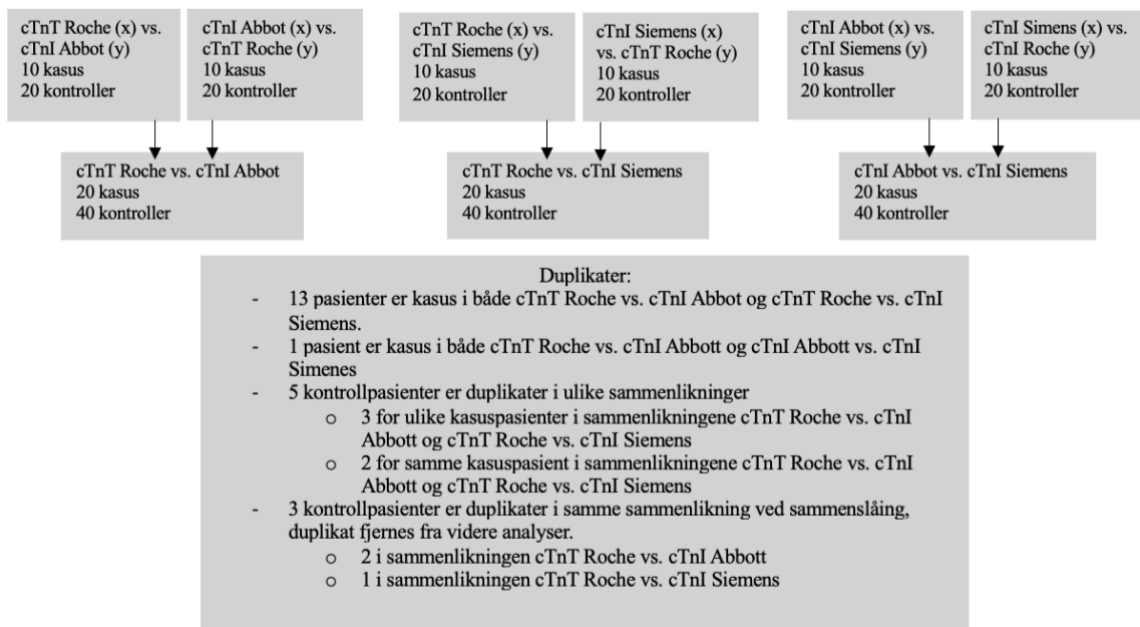


Figur 1.6: cTnI Siemens (x), cTnI Abbott (y). Målt i ng/L.

Populasjon

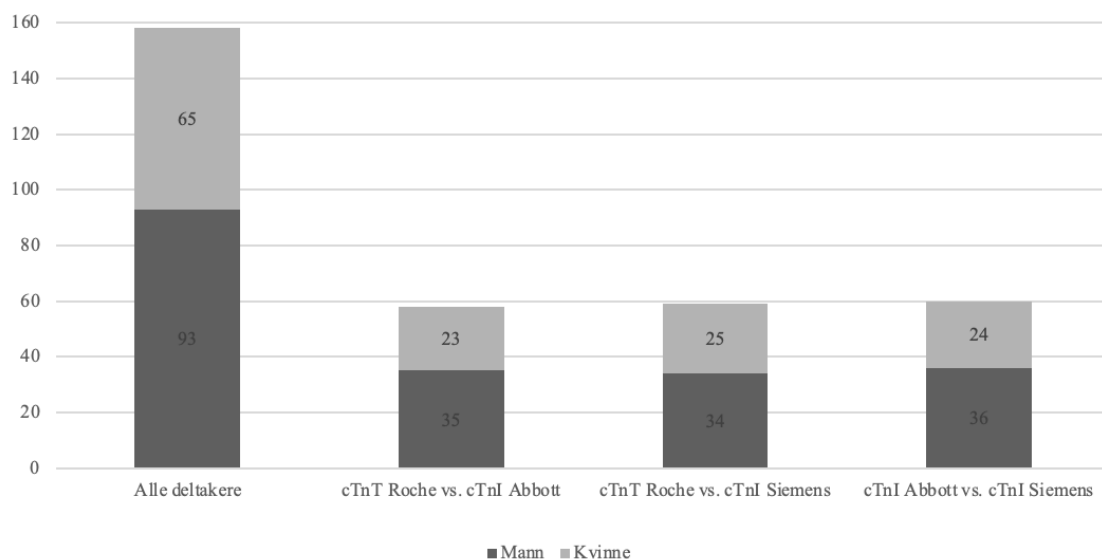
Etter gjennomgang av data og utvalg av kasus- og kontrollgrupper besto pasientmaterialet av 158 enkeltpasienter. Disse pasientene fordelte seg til 46 kasuspasienter og 112 kontrollpasienter.

Hver sammenlikning hadde 20 kasuspasienter, til sammen 60 i de tre sammenlikningene. Samme pasient hadde høyest residualverdi for to sammenlikninger i 14 tilfeller. Dette ga også duplikater blant kontrollpasientene. Figur 2 viser hvordan disse fordeler seg.



Figur 2: Sammenslåing av grupper og oversikt over duplikater.

I prosjektet var 93 av deltakerne menn og 65 av deltakerne kvinner, se figur 3.



Figur 3: Oversikt over kjønnsfordeling, for alle deltakere og i ulike sammenlikninger.

Grunnet matching på alder var denne som forventet tilnærmet lik hos kasus- og kontrollgruppene, se tabell 3.

	Alder, gjennomsnitt (Min - Max) (år)
Alle deltakere	72
Kasus, *	71 (36 - 91)
Kontroll **/**	72 (36 - 92)
cTnT Roche vs. cTnI Abbott	75
Kasus	75 (58 - 90)
Kontroll **	75 (57 - 90)
cTnT Roche vs. cTnI Siemens	73
Kasus	73 (60 - 90)
Kontroll **	73 (60 - 90)
cTnI Abbott vs. cTnI Siemens	68
Kasus	68 (36 - 91)
Kontroll	68 (36 - 92)

Tabell 3: Oversikt over alder i studiepopulasjonen, overordnet og i ulike sammenlikninger.

*13 Kasuser er duplikater i både cTnT Roche vs. cTnI Siemens og cTnT Roche vs. cTnI Siemens, 1 er Kasus i både cTnT Roche vs. cTnI Abbott og cTnI Abbott vs. cTnI Siemens. Duplikat er fjernet i tellingen.

** 3 kontroller er duplikater i samme sammenlikning: 2 i cTnT Roche vs. cTnI Abbott, 1 i cTnT Roche vs. cTnI Siemens. Duplikat er fjernet i tellingen.

*** 5 Kontroller er duplikater i cTnT Roche vs. cTnI Abbott og cTnT Roche vs. cTnI Siemens, duplikat fjernes i tellingen.

Troponinverdier

Tabell 4 fremstiller hvordan cTn-verdiene fordeler seg i studiepopulasjonen med verdier for median, laveste og høyeste verdi.

	cTnT Roche, median (Min - Max) (ng/L)	cTnI Abbott, median (Min - Max) (ng/L)	cTnI Siemens, median (Min - Max) (ng/L)
Alle deltakere	14,0	6,8	11,3
Kasus *	71,0 (10,0 - 311,0)	177,1 (1,3 - 2194,4)	591,8 (5,4 - 4061,4)
Kontroll **/**	12,0 (10,0 - 98,0)	4,7 (0,4 - 193,0)	7,3 (2,5 - 323,6)
cTnT Roche vs. cTnI Abbott	16,5	10,5	15,1
Kasus	103,5 (11,0 - 311,0)	136,4 (4,4 - 2194,4)	478,3 (5,4 - 4061,4)
Kontroll **	13,5 (10,0 - 41,0)	6,6 (1,6 - 51,6)	10,3 (2,5 - 88,6)
cTnT Roche vs. cTnI Siemens	15,0	6,9	13,0
Kasus	103,5 (50,0 - 311,0)	234,9 (4,4 - 2194,4)	748,2 (5,4 - 4061,4)
Kontroll **	13,0 (10,0 - 98,0)	5,3 (1,4 - 193,0)	7,4 (2,5 - 323,6)
cTnI Abbott vs. cTnI Siemens	10,5	4,6	8,6
Kasus	63,0 (10,0 - 134,0)	165,0 (1,3 - 299,2)	417,3 (27,9 - 1225,8)
Kontroll	10,0 (10,0 - 33,0)	2,3 (0,4 - 25,4)	4,5 (2,5 - 39,3)

Tabell 4: Oversikt over median, minimumsverdi og maksimumsverdi for ulike analysemetoder, overordnet og i ulike sammenlikninger. Min. = Minimumsverdi, Max. = Maksverdi.

*13 Kasuser er duplikater i både cTnT Roche vs. cTnI Siemens og cTnT Roche vs. cTnI Siemens, 1 er Kasus i både cTnT Roche vs. cTnI Abbott og cTnI Abbott vs. cTnI Siemens. Duplikat er fjernet i tellingen.

** 3 kontroller er duplikater i samme sammenlikning: 2 i cTnT Roche vs. cTnI Abbott, 1 i cTnT Roche vs. cTnI Siemens. Duplikat er fjernet i tellingen.

*** 5 Kontroller er duplikater i cTnT Roche vs. cTnI Abbott og cTnT Roche vs. cTnI Siemens, duplikat fjernes i tellingen.

Binære variabler

Vedlagt ligger definisjon av hver variabel, samt frekvens og prosentvis forskjell mellom kasus- og kontrollgruppene. Enkelte funn kommenteres videre i resultater, herunder funn der $p < 0,01$, variabler der det basert på litteraturen er forventet funn og variabler som beskriver videre forløp for pasientene.

Kjønn og kardiovaskulære risikofaktorer

Funn er oppsummert i tabell 5. Funn viste signifikant p-verdi for hypertensjon i sammenlikningen cTnT Roche vs. cTnI Abbott. Her forekom hypertensjon oftere i kasusgruppen sammenliknet med kontrollgruppen.

Kjønn og kardiovaskulære risikofaktorer	cTnT Roche vs. cTnI Abbott		cTnT Roche vs. cTnI Siemens		cTnI Abbott vs. cTnI Siemens	
	OR (95% CI)	P-verdi	OR (95% CI)	P-verdi	OR (95% CI)	P-verdi
Mannlig kjønn	1,4 (0,4 - 4,1)	0,60	4,7 (1,3 - 16,5)	0,02	4,0 (1,1 - 14,1)	0,03
Diabetes	1,6 (0,5 - 5,5)	0,45	3,7 (1,1 - 12,8)	0,04	2,3 (0,6 - 9,3)	0,23
Hyperkolesterolemi	0,9 (0,2 - 3,6)	0,93	1,5 (0,4 - 5,6)	0,53	5,3 (1,2 - 24,1)	0,03
Hypertensjon	6,3 (1,6 - 25,1)	< 0,01	0,3 (0,1 - 0,9)	0,04	1,1 (0,4 - 3,3)	0,85
Farmakologisk behandlet hypertensjon	3,3 (1,0 - 11,0)	0,05	1,3 (0,4 - 4,0)	0,65	1,2 (0,4 - 3,7)	0,71

Tabell 5: Odds Ratio for kjønn og risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom ved diskrepante troponinverdier alle sammenlikninger. Uthevede p-verdier $\leq 0,05$. OR = Odds Ratio, CI = Konfidensintervall, CVD = Kardiovaskulær sykdom

Tidligere sykdommer

Funn er oppsummert i tabell 6. Signifikante funn forekom for variabelen tidligere klaffesykdom i sammenlikningen cTnI Abbott vs. cTnI Siemens. Her forekom klaffesykdom oftere i kasusgruppen sammenliknet med kontrollgruppen.

Tidligere sykdommer	cTnT Roche vs. cTnI Abbott		cTnT Roche vs. cTnI Siemens		cTnI Abbott vs. cTnI Siemens	
	OR (95% CI)	P-verdi	OR (95% CI)	P-verdi	OR (95% CI)	P-verdi
Hjerteinfarkt	2,3 (0,6 - 8,3)	0,21	4,7 (1,2 - 18,8)	0,03	0,8 (0,2 - 3,6)	0,81
Hjertesvikt	2,9 (0,6 - 14,6)	0,19	2,3 (0,6 - 9,0)	0,25	9,8 (1,0 - 94,1)	0,05
Klaffesykdom	1,8 (0,5 - 6,8)	0,40	1,3 (0,4 - 4,6)	0,69	7,4 (1,9 - 28,6)	< 0,01
Nyresvikt	5,0 (1,1 - 22,8)	0,04	4,0 (0,8 - 18,9)	0,08	22,1 (1,1 - 433,8)	0,04
Strukturell hjertesykdom	2,2 (0,6 - 8,8)	0,26	1,5 (0,3 - 7,7)	0,60	28,7 (1,5 - 551,2)	0,03

Tabell 6: Odds Ratio for tidligere sykdommer ved diskrepante troponinverdier i alle sammenlikninger. Uthevede p-verdier $\leq 0,05$. OR = Odds Ratio, CI = konfidensintervall

Diagnose ved aktuell innleggelse

Funn er oppsummert i tabell 7. Ingen p-verdier var signifikante, men for variabelen hjerteinfarkt som diagnose ved aktuell innleggelse var det nær-signifikante funn ($p = 0,01$) i sammenlikningene cTnT Roche vs. cTnI Siemens og cTnI Abbott vs. cTnI Siemens. Dermed var det trolig en økt forekomst av AMI som aktuell diagnose hos kaspasientene sammenliknet med kontrollpasientene.

Diagnose ved innleggelse	cTnT Roche vs. cTnI Abbott		cTnT Roche vs. cTnI Siemens		cTnI Abbott vs. cTnI Siemens	
	OR (95% CI)	P-verdi	OR (95% CI)	P-verdi	OR (95% CI)	P-verdi
Hjerteinfarkt	2,1 (0,4 - 11,3)	0,04	16,3 (1,8 - 147,6)	0,01	45,0 (2,4 - 841,3)	0,01
Hjertesvikt	15,4 (0,8 - 314,5)	0,08	21,6 (1,1 - 423,2)	0,04	16,2 (0,8 - 330,6)	0,07
Redusert nyrefunksjon	21,0 (1,1 - 412,7)	0,05	9,5 (1,0 - 91,8)	0,05	10,9 (0,5 - 239,6)	0,13

Tabell 7: Odds Ratio for diagnose ved aktuell innleggelse ved diskrepante troponinverdier i alle sammenlikninger. Uthevede p-verdier $\leq 0,05$. OR = Odds Ratio, CI = konfidensintervall

Medikamenter

Medikamenter benyttet av minst 10 personer i pasientgrunnlaget ble undersøkt. Funn er oppsummert i tabell 8. Det var signifikant funn for bruk av sulfonamider i sammenlikningen cTnT Roche vs. cTnI Siemens. Bruk av sulfonamider var større i kasusgruppen sammenliknet med kontrollgruppen.

Medikamenter	cTnT Roche vs. cTnI Abbott		cTnT Roche vs. cTnI Siemens		cTnI Abbott vs. cTnI Siemens	
	OR (95% CI)	P-verdi	OR (95% CI)	P-verdi	OR (95% CI)	P-verdi
Faktor Xa hemmere	1,9 (0,5 - 6,7)	0,32	4,0 (0,8 - 18,9)	0,08	4,8 (1,2 - 19,3)	0,03
Sulfonamider	5,0 (1,1 - 22,8)	0,04	8,0 (1,8 - 35,1)	< 0,01	4,8 (0,8 - 28,6)	0,09
Alfablokkere	21,0 (1,1 - 412,7)	0,05	1,2 (0,3 - 5,6)	0,82	0,4 (0,0 - 3,4)	0,38

Tabell 8: Odds Ratio for faste medikamenter ved diskrepante troponinverdier i alle sammenlikninger. Uthevede p-verdier $\leq 0,05$. OR = Odds Ratio, CI = Konfidensintervall

«Andre» tilstander

Basert på tidligere litteratur ble det undersøkt variabler for tilstander som kan gi økte eller diskrepante cTn-verdier. Dette omfattet blant annet tilstander som skjelettmuskelpatologi, nylig hard fysisk aktivitet og reumatiske/autoimmune lidelser. For disse variablene var det ingen signifikant forskjell mellom kasus- og kontrollgruppene i alle tre sammenlikningene.

Hvordan gikk det med pasientene?

Det var ønskelig å se om diskrepante cTn-verdier var assosiert med utfall i videre forløp for pasientene etter den aktuelle innleggelsen. Det skilles mellom Major Adverse Cardiovascular Event (MACE) innen 30 dager og status ett år etter aktuell innleggelse.

På kort sikt var det ingen forekomst av død, verken blant kasus- eller kontrollpasienter. Det var minimal forskjell i forekomsten av reinfarkt og revaskularisering innen 30 dager. Status ett år etter aktuell innleggelse viste minimale forskjeller i forekomst for samtlige variabler foruten strukturell hjertesykdom. Her ble OR regnet ut, uten funn av signifikant forskjell.

Kontinuerlige variabler

Blant kontinuerlige variabler inngikk estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR), hemoglobin (Hb), C-reaktivt protein (CRP) og leukocytter, samt estimert symptomvarighet. For NTpro-BNP og D-dimer var det for få observasjoner. Ingen av analysene hadde signifikante funn, der eGFR var eneste variabel med $p < 0,05$, se tabell 9.

Kontinuerlige variabler	cTnT Roche vs. cTnI Abbott	cTnT Roche vs. cTnI Siemens	cTnI Abbott vs. cTnI Siemens
eGFR (mL/min/1,73 m²)			
Medianverdi kasus / kontroll	63,0 / 80,5	62,5 / 81,0	80,0 / 83,8
Median 95% CI kasus / kontroll	33,1 - 82,5 / 68,3 - 87,4	29,2 - 82,5 / 79,1 - 84,4	70,3 - 86,7 / 72,3 - 93,6
P-verdi*	0,03	0,04	0,07

Tabell 9: Medianverdier og Wilcoxon test (paired sample) for kontinuerlige variabler. Uthevede p-verdier $\leq 0,05$. CI = Konfidensintervall.

* Wilcoxon test (paired samples)

Diskusjon

I dette prosjektet er det sett på 89 ulike variabler hos pasienter med og uten diskrepante cTn-verdier. Ved et så stort antall variabler er det lite hensiktsmessig å presentere og diskutere alle funn. Det henvises til vedlegg for oversikt over alle variabler med frekvensforekomst og prosentvis differanse mellom kasus- og kontrollgruppene.

Videre i denne delen diskuteres funn ved analyser som hadde p-verdi $\leq 0,05$, der funn med $p < 0,01$ vektlegges for hypotese generering. I tillegg rettes det fokus mot variabler der en kunne forventet funn samt hvordan det går med pasientene 30 dager og 1 år etter innleggelse.

Korrelasjon

Det var høyest korrelasjon mellom analysemetodene for cTnI. For sammenlikning av analysemetodene for cTnT og cTnI var korrelasjonen lavere, med laveste korrelasjon i sammenlikningen cTnT Roche vs. cTnI Siemens. Tidligere sammenlikninger har vist høy korrelasjon mellom cTnI-metodene (9). Den lavere korrelasjonen mellom cTnT- og cTnI-analysene skyldes trolig analytisk variasjon samt forskjeller i kinetikk og ekskresjon (9).

Som tidligere beskrevet, er korrelasjonen mellom analysemetodene for cTnT og cTnI svak, men det forekommer i tillegg uoverensstemmelse mellom ulike cTnI-analysemetoder (8, 9). Bidragende til denne diskrepansen er sannsynligvis faktorer knyttet til karaktertrekk ved analysemetodene, slik som antistoffer med ulik binding til epitoper, forskjeller i reagensformuleringer og analyseparameter. Faktorer knyttet til pasientens blod, som hemolyse og medisiner, kan også påvirke analysene ulikt (9).

Kjønn

Resultatene viste at sammenlikningene cTnT Roche vs. cTnI Siemens og cTnI Abbott vs. cTnI Siemens hadde tendens til større andel menn blant pasienter med diskrepante cTn-verdier.

Ved bruk av hs-cTn analyser er det funnet at friske menn har signifikant høyere cTn-konsentrasjoner sammenliknet med friske kvinner (18, 19). Det er anbefalt å bruke kjønnsspesifikke beslutningsgrenser ved cTn-måling (2, 20), men dette forekommer ikke for cTnT (Roche). De kjønnsspesifikke beslutningsgrensene ligger lavere for kvinner enn for menn (4). Flere kjønnsspesifikke faktorer er trukket fram som mulig medvirkende til

kjønnsforskjellen, slik som kroppssammensetning, myokardmasse, forskjell i kardiell remodellering, kjønns hormoner og ulike patofysiologiske mekanismer ved koronar iskemi (18).

Det er også vist at en høyere andel menn har diskrepante verdier ved måling av cTnT (Roche) og cTnI (Abbott) for målinger under og over 99-persentilen (4). I dette prosjekt er diskrepans ikke definert som verdier over/under 99-persentilen, men som absolutt diskrepans mellom målt og modellert verdi for en analyse. Dermed kan det spekuleres i om menn i tillegg til å oftere ha diskrepans i verdier over/under 99-persentilen, også har større absolutt diskrepans mellom ulike målemetoder.

Kardiovaskulære risikofaktorer

Blant kardiovaskulære risikofaktorer har prosjektet variabler for hypertensjon, diabetes mellitus og hyperkolesterolemi. Av signifikante funn var forekomsten av hypertensjon høyere blant kaspasientene i sammenlikningen cTnT Roche vs. cTnI Abbott.

Forhøyede cTn-verdier under 99-persentilen er tidligere sett i tilknytning til risiko for kardiovaskulær sykdom (21, 22). Risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom omfatter blant annet alder, kjønn, hypertensjon, diabetes mellitus og overvekt (21). cTnT og cTnI viser en noe ulik relasjon til ulike risikofaktorer. Ved små konsentrasjonsøkninger, korrelerer cTnI i større grad med kroppsmasseindeks og systolisk blodtrykk, mens cTnT viser sterkere assosiasjon til diabetes mellitus (21, 23). Videre viser høye cTnT-nivåer en sterkere assosiasjon til både total mortalitet og kardiovaskulær dødelighet. Dette underbygger sammenhengen mellom cTnT og faktorer som er sentrale i langsiktig mortalitet (21, 22, 24).

Basert på tidligere litteratur er det forventet forskjell mellom cTnT og cTnI ved hypertensjon, da cTnI-verdien har sterkere assosiasjon til systolisk blodtrykk enn cTnT-verdien (21). I prosjektet forekom en slik signifikant forskjell mellom cTnT Roche vs. cTnI Abbott, mens en motsatt tendens ble observert for cTnT Roche vs. cTnI Siemens, dog uten signifikant p-verdi.

Det kan spekuleres i om årsaken er grunnet forskjeller for cTnI-metodene eller analyserelaterte forhold for cTnT som influerer ulikt i de ulike sammenlikningene. Andre hypoteser er at gruppene har ulike konfunderende faktorer som komorbiditet og sykdomsalvorlighet som påvirker resultatene ulikt. Det kan også vurderes om varierende rapportering for hypertensjonsdiagnosen i de tre sammenlikningene gjør at resultatene er

mindre pålitelige. Det er sentralt at hypertensjonsdiagnosen hovedsakelig stilles i primærhelsetjenesten, mens informasjonen i dette prosjektet er innhentet fra spesialisthelsetjenesten..

Leverandørene for analysemetodene for cTn oppgir ulike antihypertensiva som mulig interfererende medikamenter. cTnI Siemens oppgir flere antihypertensive medikamenter sammenliknet med de to andre metodene (13-15). Analytisk interferens kan potensielt påvirke de ulike metodene ulikt, og dermed bidra til den observerte diskrepansen. Det er dog viktig å poengtere at prosjektet ikke hadde noen signifikante funn for farmakologisk behandlet hypertensjon.

Hjerteinfarkt

I prosjektet var det nær-signifikante funn for forskjell mellom kasus- og kontrollgruppen for variabelen hjerteinfarkt som diagnose ved aktuell innleggelse. Her var det trolig økt forekomst blant pasienter med diskrepante cTn-verdier i sammenlikningene cTnT Roche vs. cTnI Siemens og cTnI Abbott vs. cTnI Siemens.

cTnT og cTnI har noe ulik profil ved AMI, blant annet med ulik kinetikk. Ved AMI vil konsentrasjonen av cTnI nå en topp både tidligere og raskere enn cTnT (5, 25). cTnI har ofte en toppkonsentrasjon ti ganger så høy som cTnT, og har et raskere fall i konsentrasjon (5). Forskjellen i kinetikk kommer trolig av en raskere nedbrytning av cTnI i nekrotisk vev (5). I tillegg inneholder den første frigjøringsbølgen fra myokard en større andel cTnI, og kan slik sees som en mulig årsak til den raske konsentrasjonsøkningen av cTnI (25).

Tendensen til hyppigere forekomst av AMI ved diskrepans mellom de to analysemetodene for cTnI er interessant. De vanligste årsakene for diskrepans i cTnI målt med ulike metoder er knyttet til epitop-deteksjon ved ulike antistoffer, men også faktorer som proteolytisk degenerering, fosforylering, kompleksdannelse med andre molekyler, heterofile antistoffer og cTnI-spesifikke antistoffer (26). cTnI-metodene benyttet i dette prosjektet har delvis overlappende epitoper for deteksjon, slik at også andre nevnte faktorer kan mistenkes (26). Viktigheten av en internasjonal standardisering og kalibrering av cTnI-verdier og -målinger har tidligere blitt trukket frem (27).

Som tidligere beskrevet kan ulikheter i kinetikk for cTnT og cTnI forklare deler av de observerte forskjellene mellom analysemetodene cTnT Roche og cTnI Siemens. Hvorfor en

slik forskjell ikke ble sett ved sammenlikningen av cTnT Roche og cTnI Abbott kan være relatert til analytiske egenskaper ved de to metodene for cTnI.

Pasienter med AMI har trolig økt bruk av medikamenter som ifølge produsentene kan ha analytisk interferens, slik som blodfortynnende og kolesterolsenkende (13-15). Dette kan potensielt bidra til den observerte diskrepansen dersom de påvirker metodene ulikt. Også for disse medikamentgruppene er det egne variabler uten signifikante funn.

Det er også sentralt å nevne at AMI-diagnosen i prosjektets tid ble satt av kliniker ved måling av cTnT Roche og dynamiske endringer av denne. Dermed er det mulig at gruppen med AMI ville bestått av andre pasienter dersom en av de to cTnI-metodene hadde blitt brukt for diagnostisering av AMI.

Hjertesvikt

Hjertesvikt hadde ingen signifikant hyppigere forekomst hos pasienter med diskrepante cTn-verdier i dette prosjektet. Det er kjent at økte cTn-verdier ofte kan sees hos pasienter med hjertesvikt (5, 28, 29). Høyere verdier sees hos pasienter med hjertesvikt med redusert ejsjon fraksjon (29) og pasienter med venstre ventrikkel dysfunksjon (28).

Hvorvidt det er forskjell i konsentrasjonen av cTnT og cTnI hos hjertesviktpasienter er usikkert. I en populasjon med stabile dialysepasienter ble det funnet at hs-cTnI i større grad er assosiert med venstre ventrikkel masse og venstre ventrikkel dysfunksjon, sammenliknet med hs-cTnT (6). Derimot viste en metastudie at økte verdier av både hs-cTnT og hs-cTnI er assosiert med økt forekomst av sykehusinnleggelser på grunn av hjertesvikt, der hs-cTnT hadde en noe større effektstørrelse enn cTnI (30).

Klaffesykdom

I prosjektets resultater hadde pasientgruppen med diskrepante verdier for cTnI Abbott vs. cTnI Siemens signifikant høyere forekomst av tidligere klaffesykdom. Bakgrunnen for funnene er ikke avklart. Det er viktig å vurdere samfallende faktorer, da aortastenose (AS) og koronarsykdom har en rekke felles risikofaktorer, og koeksisterer hos opptil 75% av alle pasienter med AS (31).

Aortastenose er den mest prevalente klaffesykdommen, etterfulgt av mitralinsuffisiens (32). Sammenhengen mellom klaffesykdom og cTn er hovedsakelig beskrevet i mindre

observasjonsstudier (32). To studier viser korrelasjon mellom hs-cTn-verdier, prognose ved AS og alvorlighetsgrad (33, 34). Det er også funnet korrelasjon mellom cTn-verdier og venstre ventrikkelhypertrofi og –fibrose, noe som også kan forekomme ved alvorlig AS (23, 33, 35). I en annen studie (n = 150) ble det funnet økte verdier av både cTnI og cTnT hos pasienter med aorta-, mitral- og blandet klaffesykdom (36). Dette ble sett i sammenheng med venstre atrieforstørrelse og venstre ventrikkel hypertrofi som et resultat av klaffedysfunksjon (36). I en større post-hoc randomisert studie på asymptomatiske AS-pasienter ble det vist at cTnT-verdier over øvre referanseområde har sterkere sammenheng med koronariskemiske hendelser enn AS (31).

Tidligere klaffesykdom forekom hyppigere hos pasienter med diskrepans i de to ulike analysemetodene for cTnI. Det er kjent at cTnI i større grad er assosiert med AMI og kardiovaskulær sykdom (21). Da pasientgruppen med kardiovaskulær sykdom og klaffesykdom ofte er den samme, kunne det forventes at sammenfallende faktorer ville gitt diskrepans ved sammenlikning av cTnT og cTnI.

Når det da var diskrepans mellom de to analysemetodene for cTnI, kan det spekuleres i om faktorer knyttet til disse analysemetodene, eksempelvis analytisk interferens og metodespesifikke forskjeller, er medvirkende til den observerte forskjellen.

Nyrefunksjon

I prosjektet ble nyrefunksjon undersøkt ved flere ulike variabler, uten signifikante funn. Nyrefunksjonens påvirkning på cTn-verdier er beskrevet en rekke ganger (2, 37, 38). cTn-verdier over 99-persentilen har blitt observert i opptil 40% av pasienter med redusert nyrefunksjon uten samtidig AMI (39-41). Hos denne gruppen er cTnT oftere økt, sammenliknet med cTnI (2, 38, 39).

Det finnes flere hypoteser om hvorfor cTn-verdier øker ved nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon har redusert utskillelse over nyrene lenge blitt ansett som en sentral del av mekanismen. Nyere kunnskap foreslår pågående myokardskade og økt kardiell volumbelastning som mer bidragsytende til denne økningen (37, 38, 42).

Til tross for ingen signifikante funn, ble det observert en tendens til redusert nyrefunksjon ved innleggelse, inkludert redusert eGFR, hos pasienter med diskrepans mellom analysemetodene for cTnT og cTnI. Basert på tidligere litteratur var det forventet en mer markant forskjell enn

det som sees i prosjektet. Det kan spekuleres i om et større utvalg pasienter ville gitt signifikante funn.

Strukturell hjertesykdom

Strukturell hjertesykdom hadde en tendens til å forekomme oftere hos pasienter med diskrepante verdier for cTnI Abbott vs. cTnI Siemens, uten signifikant p-verdi. Mye litteratur ser på sammenhengen mellom økte cTn-verdier og hjertesykdom, men det er få studier knyttet til diskrepante cTn-verdier i denne sammenhengen.

Hos pasienter med stabil hypertrof kardiomyopati er økte cTn-verdier vanlig, med varierende funn på om cTnT eller cTnI er mest økt (43). Det er i tillegg vist signifikant assosiasjon mellom cTn og veggtykkelse på venstre ventrikkel (43).

Det er vist at pasienter med kardiell amyloideose har jevnt økte verdier for cTn (44, 45). Studier som ser på diagnostisk presisjon for bruk av cTn har imidlertid varierende resultater, trolig på grunn av ulike analysemetoder for cTn og diagnostiske kriterier for kardiell amyloidose (45).

I sammenhengen hjertesarkoidose og cTn er det varierende funn. Det er vist at pasienter med hjertesarkoidose har en svakt økt cTnT-verdi (46). Samtidig er det vanskelig å skille mellom sarkoidose med og uten hjertepåvirkning basert cTn-verdien (47, 48).

cTn-stigning er diagnostisk for takutsbo, men stigningsgraden ansees som relativt moderat og disproporsjonalt lav sammenliknet med utbredelsen av dysfunksjonelt myokard (49). Trolig er andre mekanismer enn iskemi-nekrose involvert i cTn-frigjøringen (49, 50).

Økte cTn-verdier kan sees hos pasienter med atriaseptum-defekt (ASD) (51). En liten studie fant at 13% av voksne med type II ASD hadde økt cTnT-verdi (52), mens en annen studie på barn med ASD viste signifikant høye verdier av cTnI (53).

Medikamenter

Av medikamenter er faktor Xa-hemmere (Direktevirkende perorale antikoagulasjonsmidler), sulfonamider (High-ceiling diuretika) og alfablokkere (til behandling av benign prostatahyperplasi) av interesse. Det er signifikant forskjell i bruk av sulfonamider i sammenlikningen cTnT Roche vs. cTnI Siemens, med høyere forekomst i kasusgruppen. Det

er lite litteratur knyttet til bruk av disse medikamentene og cTn-verdier, derimot vil grunntilstandene kunne forklare deler av sammenhengen.

Sulfonamider er en medikamentgruppe som omfatter slyngediuretikaene furosemid og bumetanid (54). Dette brukes i behandling av ødem relatert til hjerte-, lever og nyresvikt, samt i behandling av hypertensjon (55, 56). Det er trolig slik at underliggende tilstander og pasientgruppen er konfunderende faktorer i analysene. Det vises til tidligere avsnitt om redusert nyrefunksjon og hjertesvikt.

Atrieflimmer (AF) er den vanligste kardielle arytmien (57-59), og bruk av oral antikoagulasjon anbefales som forebyggende behandling for hjerneslag hos risikopasienter (60). Det er vist at både cTnT og cTnI ofte er økt hos AF-pasienter (57, 58, 61).

Pasientgruppen har ofte kardiovaskulær komorbiditet som kan bidra til denne økningen, men AF i seg selv er rapportert å være isolert årsak til økte cTn-verdier (59, 62).

Alfablokkere til behandling av benign prostatahyperplasi (BPH) relakserer glatt muskulatur i prostata og blærehalsen, og lindrer urinveissymptomer (63). BPH forekommer hyppig hos eldre menn (63, 64). Det er ikke undersøkt om BPH og bruk av alfablokkere er årsaker til økte eller diskrepante cTn-verdier. Det kan spekuleres i om pasientgruppen som benytter seg av slike medikamenter, eldre menn, er en konfunder.

Sulfonamidene ble signifikant oftere brukt hos pasienter med diskrepante resultater for cTnT Roche vs. cTnI Siemens. Dette stemmer med tidligere kunnskap dersom en legger til grunne at nyresvikt er en indikasjon for bruk av sulfonamider. Til tross for at p-verdien ikke var signifikant, ble samme tendens observert i sammenlikningen cTnT Roche vs. cTnI Abbot. Det kan spekuleres i om graden av redusert nyrefunksjon er en konfunderende faktor, der mer alvorlig nyresvikt gir overhydrering og ødem.

Det kan også spekuleres i om hjertesvikt gir ulik frigjøring av cTnT kontra cTnI. Denne tendensen ble sett i dette prosjektet, der pasienter med diskrepans mellom cTnT Roche og cTnI Siemens tenderer til hyppigere forekomst av tidligere hjertesvikt, uten signifikant funn. Det er tidligere beskrevet en mulig forskjell i økte verdier av cTnT og cTnI ved hjertesvikt (5, 28, 29).

Furosemid er oppgitt som mulig interferende medikament i brukermanualen for begge analysemetodene for cTnI (14, 15). Analytisk interferens må dermed også ansees som en mulig bidragsytende faktor, og kan påvirke de to analysemetodene ulikt.

Skjelettmuskel-patologi

I dette prosjekt omfatter variabelen for skjelettmuskelsykdom en stor og upresist sammensatt sykdomsgruppe. Alle sykdommer i relasjon til muskel-skjelett-systemet ble inkludert, også reumatiske lidelser med påvirkning på muskel-skjelett systemet og fibromyalgi. Funn i prosjektet viste ingen signifikante p-verdier for forskjeller mellom kasus- og kontrollgruppene. Det kan spekuleres i om en mer presis avgrenset variabel og et større pasientgrunnlag ville gitt statistisk signifikante funn.

Skjelettmuskelsykdommer har blitt beskrevet som en årsak til forhøyede cTnT-konsentrasjoner. Denne sammenhengen sees ikke i like stor grad for cTnI (1, 65). Selv om bakgrunnen for dette ikke er fullstendig kartlagt, er det foreslått ulike teorier som re-uttrykk av cTnT i kronisk skadd muskulatur hos voksne individer, og kryssreaktivitet med isoformer for skjelett-troponiner (65). En prospektiv multisenterstudie fant at cTnT-økning hos pasienter uten kardiell sykdom hovedsakelig forekom hos pasienter med non-inflammatorisk myopati og myositt, og i mindre grad hos pasienter med nevropatier, autoimmune sykdommer eller andre årsaker til skjelettmuskelsykdom (66).

Reumatisk- og autoimmun-assosierte tilstander

I dette prosjektet er variabelen for reumatisk- og autoimmun-assosierte tilstander slått sammen til en upresis sykdomsgruppe som inneholder relativt mange og ulike sykdomstilstander. Det var ingen signifikante funn i denne gruppen. Hvorvidt dette er på grunn av en upresist avgrenset variabel er usikkert.

Studier har vist at pasienter med reumatoid artritt (RA) kan ha forhøyede cTnI- og cTnT-verdi (67-69). Flere årsaker er foreslått, blant annet myokardiskemi og skade fra inflammatoriske cytokiner (68, 69). Andre studier peker på en assosiasjon mellom reumatoid faktor og økte cTn-verdier, men funnene er sprikende (67, 68, 70). Samtidig har pasienter med RA økt risiko for kardiovaskulær død, med høyere forekomst av AMI, arytmier og venstre ventrikkel-dysfunksjon (71). Etter grundig gjennomgang, er det konkludert med at RA-pasienter har økte cTnI- og cTnT-verdier, uavhengig av kardiovaskulær sykdom (68, 69).

Det er rapportert at heterofile antistoffer kan være årsak til forhøyede cTn-verdier (72, 73), og forekomsten kan øke ved autoimmun sykdom (10). Heterofile antistoffer er humane antistoffer som kan binde til antistoffer fra andre arter og slik gi analytisk interferens (10).

Fysisk aktivitet

I dette prosjektet hadde variabelen nylig hard fysisk aktivitet ingen signifikante funn. Hard fysisk aktivitet er en vanskelig variabel å definere, da dette er av subjektiv oppfatning og det trolig er varierende rapportering i pasientjournalene.

Fysisk aktivitet kan være årsak til cTn-stigning (74). Det er presentert teorier om økt cellepermeabilitet grunnet reversibel hjerteskaade ved trening, treningsindusert apoptose, myokardstress og inflammasjon (74, 75). cTn-frigjøring ved fysisk aktivitet varierer mellom individer, med mulige påvirkningsfaktorer som intensitet, alder, kapasitet, tid og analysemetode (74).

Hvordan gikk det med pasientene?

Prosjektet ønsker å se på om det er forskjeller mellom pasientene med og uten diskrepante cTn-verdier når det kommer til død, videre innleggelser eller rekontakt med St. Olavs hospital. Her er hjertespesifikke hendelser av spesiell interesse. I prosjektet var det ingen forskjell mellom kasus- og kontrollgruppene for mortalitet og utvikling av strukturell hjertesykdom i påfølgende år, som var de variablene der OR ble regnet ut.

Enhver stigning i cTn-verdier utover det normale indikerer økt risiko for død både på kort og lang sikt (1), også for pasienter uten primære kardielle tilstander (76). Høye verdier av cTnT fremkommer som en bedre indikator for død av alle årsaker, sammenliknet med høye verdier av cTnI. Dette gjelder også for pasienter uten kardiell sykdom, impliserende at cTnT har en sterkere sammenheng med flere faktorer som øker risikoen for død på lang sikt (21, 22, 24). Eleverte cTn-verdier innebærer også økt risiko for senere AMI og kardiovaskulær sykdom (1, 21). Særlig sterk sammenheng er det mellom økt cTnI-konsentrasjon, AMI og kardiovaskulær sykdom (21, 24, 77).

Anvendbarhet

Prosjektet omfatter et mindre pasientgrunnlag med lav frekvens av funn for de fleste variabler. Litteraturen trekker frem flere ulike sammenhenger som kan bidra til diskrepante

cTn-verdier. Blant disse er sammenhengen mellom cTnT-verdier og kjønn, nyrefunksjon, hjertesykdom og kardiovaskulær sykdom beskrevet. Til tross for ingen signifikante funn i dette prosjektet, er disse faktorer som trolig kan ha betydning i klinisk praksis.

Andre funn har ingen sikker forankring i litteraturen, slik som diskrepansen mellom analysemetodene for cTnI. En mer presis identifisering og kvantifisering av medvirkende faktorer for denne diskrepansen, både individuelle og analytiske, ville gitt en mer presis sammenlikning av ulike cTnI-metoder.

Styrker og svakheter

Studiens styrker

Det originale datagrunnlaget tar utgangspunktet i et stort prøvemateriale. Gjennomgang og bearbeiding utføres av to studenter, dette reduserer risikoen for tilfeldige feil. Materialet gjennomgås flere ganger på ulike måter, noe som øker sjansen for å oppdage eventuelt tilfeldig feil.

Journalgjennomgang og innhenting av variabler gjøres av to studenter. Registeringen gjøres individuelt, men spørsmål og tolkning tas i plenum. Dette reduserer risikoen for subjektiv feiltolkning. Journalgjennomgangen gjøres uten kjennskap til pasientens status, slik at dataauthenting og tolkning er uavhengig av kasus- eller kontrollgruppene.

Det innhentes et stort antall variabler for å danne et helhetlig bilde pasientene. Journalene gjennomgås fra første notat skrevet i St. Olavs hospitals journalsystem og frem til ett år etter den aktuelle innleggelsen. Dette gir mye informasjon utover den aktuelle innleggelsen.

Studiens svakheter

Til tross for mange inkluderte pasienter i det totale datasettet, er det grunnet prosjektets design til slutt et relativt lite antall pasienter i kasus- og kontrollgruppene i de ulike sammenlikningene. Noen av variablene har lav forekomst, og gir dermed et lavt antall funn i enkelte delanalyser. Dette gir store konfidensintervall og ikke statistisk signifikante p-verdier, altså svakere assosiasjoner og svakere presisjon for samtlige variabler. Studien er eksplorativ, det ble dermed prioritert et stort antall variabler fremfor et stort antall deltakere.

Bearbeidingen av datasettet og innhentet pasientinformasjon har hovedsakelig foregått manuelt, dette øker sjansen for tilfeldige feil. Det originale datasettet inneholder flere

sensurerte verdier for både store og små tall, disse konverteres for å kunne inngå i analysene. Da dette ikke gir de reelle verdiene, kan dette påvirke utvalget skjevt.

Prosjektet ser på et stort antall forhåndsbestemte variabler. Med så mange variabler er det utfordringer knyttet til analyser og presentasjon av resultater, med økt risiko for funn av tilfeldige sammenhenger. I presentasjonen av prosjektet vektlegges statistisk signifikante funn, men disse må også tolkes med forsiktighet.

De forhåndsbestemte variablene er noe upresise i avgrensning. Dermed har enkelte grupper blitt slått sammen og skalert. Dette er eksempelvis tilfellet ved variabelen tidligere sykdommer: reumatiske- og autoimmune-assosierte tilstander, der variabelen dekker mange sykdommer som i utgangspunktet har lite til felles. Dette kan påvirke styrken til reelle sammenhenger, samt øke risikoen for å finne ikke-reelle sammenhenger.

Journalgjennomgang og –bearbeiding er gjort av studenter med mindre erfaring, både fra klinikken og fra forskning for øvrig. Dette øker risikoen for feilregistrering, særlig i tilfeller der kliniker ikke tydelig konkluderer i journalnotatet. Det er også risiko for feil i journalnotat.

Flere faktorer kan være bidragsytende til observerte forskjeller i analysen av en enkelt variabel. Konfunderende faktorer, som alder, kjønn og sykdomstilstand og –utbredelse, kan påvirke resultatet. Det kan spekuleres i om resultatene vill sett annerledes ut ved justering for slike faktorer. Analyserelaterte feilmålinger kan heller ikke utelukkes.

Konklusjon

Det var signifikant hyppigere forekomst av hypertensjon, tidligere klaffesykdom og bruk av sulfonamider hos pasienter med diskrepante cTn-verdier. Det var også nær-signifikante funn for økt forekomst av hjerteinfarkt ved aktuell innleggelse hos pasienter med diskrepante cTn-verdier.

Det var ikke forskjell mellom pasienter med og uten diskrepante cTn-verdier for variablene nyrefunksjon, ulike hjertelidelser, nylig hard fysisk aktivitet og skjelettmuskelpatologi, som tidligere er beskrevet som mulige årsaker til økte eller diskrepante cTn-verdier. Det var heller ingen funn tilknyttet pasientenes status ett år senere.

Hypertensjon er tidligere beskrevet å kunne gi en større økning i cTnI sammenliknet med cTnT. I dette prosjektet spekuleres det også i om interferens med antihypertensive medikamenter kan bidra til den observerte diskrepansen.

Bruk av sulfonamider er ikke tidligere undersøkt i relasjon til diskrepante cTn-verdier. Imidlertid er tilstander som behandles med sulfonamider, slik som nyresvikt og hjertesvikt, tidligere beskrevet å kunne gi ulike nivåer av cTnI og cTnT. Også her kan analytisk interferens være en mulig bidragsytende faktor.

Av særlig interesse er funn knyttet til diskrepans mellom de to ulike analysemetodene for cTnI. Dette er metoder med høy korrelasjon, men der variabelen tidligere klaffesykdom forekom hyppigere ved diskrepante cTnI-verdier. Det var også slik at de variablene som forekom hyppigere ved diskrepans mellom en av cTnI-metodene og cTnT Roche, ikke konsekvent forekom hyppigere ved diskrepans for den andre cTnI-metoden og cTnT Roche. Dette gir grunnlag for hypoteser knyttet til analytisk interferens og metodespesifikke forskjeller.

Forskjeller i kinetikk for cTnI og cTnT forklarer trolig den nær-signifikante økte forekomsten av hjerteinfarkt som aktuell diagnose i sammenlikningen av cTnT og cTnI. Den økte forekomsten ved diskrepans mellom de to ulike analysene for cTnI kan trolig skyldes analysespesifikke faktorer.

Det er trolig slik at diskrepante cTn-verdier utgjør en klinisk effekt, der cTn-målinger ved ulike analysemetoder påvirkes ulikt av både individuelle og analyserelaterte faktorer. Den mulige årsakssammenhengen krever videre utforskning.

Referanser

1. Sarko J, Pollack CV, Jr. Cardiac troponins. *J Emerg Med.* 2002;23(1):57-65. [https://doi.org/10.1016/s0736-4679\(02\)00463-8](https://doi.org/10.1016/s0736-4679(02)00463-8)
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2231-64. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>
3. Hof D, von Eckardstein A. High-Sensitivity Troponin Assays in Clinical Diagnostics of Acute Coronary Syndrome. *Methods Mol Biol.* 2019;1929:645-62. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9030-6_40
4. Eidizadeh A, Fraune L, Leha A, Wachter R, Asif AR, Binder L. Inconsistent Findings of Cardiac Troponin T and I in Clinical Routine Diagnostics: Factors of Influence. *J Clin Med.* 2021;10(14). <https://doi.org/10.3390/jcm10143148>
5. Eggers KM, Hammarsten O, Lindahl B. Differences between high-sensitivity cardiac troponin T and I in stable populations: underlying causes and clinical implications. *Clin Chem Lab Med.* 2023;61(3):380-7. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0778>
6. Mair J, Lindahl B, Müller C, Giannitsis E, Huber K, Möckel M, et al. What to do when you question cardiac troponin values. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018;7(6):577-86. <https://doi.org/10.1177/2048872617708973>
7. Aakre KM, Landaas S, Hagve TA. [Use of troponin analysis in Norwegian hospitals]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2010;130(3):278-81. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.09.0286>
8. Lam L, Aspin L, Heron RC, Ha L, Kyle C. Discrepancy between Cardiac Troponin Assays Due to Endogenous Antibodies. *Clin Chem.* 2020;66(3):445-54. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvz032>
9. Ungerer JP, Marquart L, O'Rourke PK, Wilgen U, Pretorius CJ. Concordance, variance, and outliers in 4 contemporary cardiac troponin assays: implications for harmonization. *Clin Chem.* 2012;58(1):274-83. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.175059>
10. Petersen M, Strandkjær N, Kristensen JH, Afzal S, Kamstrup P, Pedersen CK, et al. [Non-cardiac causes of troponin elevation]. *Ugeskr Laeger.* 2023;185(20).
11. Odsæter IH, Grenne B., Hov GG, Laugsand LE, Wiseth R, Mikkelsen G. Biomarkører hos pasienter innlagt med mistanke om akutt hjerteinfarkt (BIOMAK-studien), protokoll. REK prosjektnummer 2018/2648 og clinicaltrials.gov ID NCT04167904 CTG Labs - NCBI. 2018.
12. Troponin T, hjertespesifikk i plasma og serum. Dokument-ID 47186.: St. Olavs Hospital. Medisinsk biokjemi.; 2023 [updated 07.07; cited 2023 30.10]. Available from: https://data.stolav.no/eqspublic/Stolav-Medisinsk_biokjemi/docs/doc_47186/index.html.
13. Roche Diagnostics. Package insert: Elecsys Troponin T hs cobas. Sandhofer Strasse, D- 68305 Mannheim. 2019.
14. Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Package insert: High-Sensitivity Troponin I (TNIH). Tarrytown, NY 10591. 2017.
15. Abbott Laboratories. Package insert: STAT High Sensity Troponin-I Reagent Kit. Lisnamuck, Longford. 2018.
16. GFR, estimert (kreatinin). Dokument-ID: 47334.: St. Olavs hospital. Medisinsk biokjemi.; 2023 [updated 30.08.; cited 2023 30.10.]. Available from: https://data.stolav.no/eqspublic/Stolav-Medisinsk_biokjemi/docs/doc_47334/index.html).
17. Levey AS. MDRD GFR Equation Calculator. : MDCalc.; [cited 2023 27.10.]. Available from: <https://www.mdcalc.com/calc/76/mdrd-gfr-equation>.
18. Romiti GF, Cangemi R, Toriello F, Ruscio E, Sciomer S, Moscucci F, et al. Sex-Specific Cut-Offs for High-Sensitivity Cardiac Troponin: Is Less More? *Cardiovasc Ther.* 2019;2019:9546931. <https://doi.org/10.1155/2019/9546931>
19. McKie PM, Heublein DM, Scott CG, Gantzer ML, Mehta RA, Rodeheffer RJ, et al. Defining high-sensitivity cardiac troponin concentrations in the community. *Clin Chem.* 2013;59(7):1099-107. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.198614>
20. Barakett-Hamadé V, McHantaf G, Sleilaty G. Do age-adjusted sex-specific cut-off values improve the agreement between high sensitivity cardiac troponins I and T? A retrospective study. *Clin Chim Acta.* 2021;519:76-82. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.04.007>
21. Farmakis D, Mueller C, Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population. *Eur Heart J.* 2020;41(41):4050-6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa083>
22. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *Jama.* 2010;304(22):2503-12. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1768>

23. Røsjø H, Hijazi Z, Omland T, Westerbergh J, Lyngbakken MN, Alexander JH, et al. Cardiac troponin is associated with cardiac outcomes in men and women with atrial fibrillation, insights from the ARISTOTLE trial. *J Intern Med.* 2020;288(2):248-59. <https://doi.org/10.1111/joim.13072>
24. Tveit SH, Myhre PL, Hoff NJS, Le TM, Seljeflot I, Røysland R, et al. Superiority of high sensitivity cardiac troponin T vs. I for long-term prognostic value in patients with chest pain; data from the Akershus cardiac Examination (ACE) 3 study. *Clin Biochem.* 2020;78:10-7. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.12.016>
25. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, et al. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2014;35(34):2303-11. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu188>
26. Apple FS, Collinson PO. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem.* 2012;58(1):54-61. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.165795>
27. Katrukha A, Bereznikova A, Filatov V, Esakova T. Biochemical factors influencing measurement of cardiac troponin I in serum. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37(11-12):1091-5. <https://doi.org/10.1515/cclm.1999.159>
28. Meijers WC, Bayes-Genis A, Mebazaa A, Bauersachs J, Cleland JGF, Coats AJS, et al. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2021;23(10):1610-32. <https://doi.org/10.1002/ehf.2346>
29. Grodin JL, Neale S, Wu Y, Hazen SL, Tang WH. Prognostic comparison of different sensitivity cardiac troponin assays in stable heart failure. *Am J Med.* 2015;128(3):276-82. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.09.029>
30. Aimo A, Georgiopoulos G, Panichella G, Vergaro G, Passino C, Emdin M, et al. High-sensitivity troponins for outcome prediction in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2022;98:61-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.01.012>
31. Hadziselimovic E, Greve AM, Sajadieh A, Olsen MH, Kesäniemi YA, Nienaber CA, et al. Association of high-sensitivity troponin T with outcomes in asymptomatic non-severe aortic stenosis: a post-hoc substudy of the SEAS trial. *EClinicalMedicine.* 2023;58:101875. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101875>
32. McCarthy CP, Donnellan E, Phelan D, Griffin BP, Enriquez-Sarano M, McEvoy JW. High sensitivity troponin and valvular heart disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2017;27(5):326-33. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.01.004>
33. Røsjø H, Andreassen J, Edvardsen T, Omland T. Prognostic usefulness of circulating high-sensitivity troponin T in aortic stenosis and relation to echocardiographic indexes of cardiac function and anatomy. *Am J Cardiol.* 2011;108(1):88-91. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.02.346>
34. Chin CW, Shah AS, McAllister DA, Joanna Cowell S, Alam S, Langrish JP, et al. High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2014;35(34):2312-21. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu189>
35. Solberg OG, Ueland T, Wergeland R, Dahl CP, Aakhus S, Aukrust P, et al. High-sensitive troponin T and N-terminal-brain-natriuretic-peptide predict outcome in symptomatic aortic stenosis. *Scand Cardiovasc J.* 2012;46(5):278-85. <https://doi.org/10.3109/14017431.2012.687836>
36. Jan MI, Khan RA, Fozia, Ahmad I, Khan N, Urooj K, et al. C-Reactive Protein and High-Sensitive Cardiac Troponins Correlate with Oxidative Stress in Valvular Heart Disease Patients. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:5029853. <https://doi.org/10.1155/2022/5029853>
37. Michos ED, Wilson LM, Yeh HC, Berger Z, Suarez-Cuervo C, Stacy SR, et al. Prognostic value of cardiac troponin in patients with chronic kidney disease without suspected acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161(7):491-501. <https://doi.org/10.7326/m14-0743>
38. Kanderian AS, Francis GS. Cardiac troponins and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006;69(7):1112-4. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000174>
39. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, Reichlin T, et al. Optimal Cutoff Levels of More Sensitive Cardiac Troponin Assays for the Early Diagnosis of Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation.* 2015;131(23):2041-50. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.014245>
40. Flores-Solís LM, Hernández-Domínguez JL. Cardiac troponin I in patients with chronic kidney disease stage 3 to 5 in conditions other than acute coronary syndrome. *Clin Lab.* 2014;60(2):281-90. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2013.121103>
41. Chen S, Huang C, Wu B, Lian X, Mei X, Wan J. Cardiac troponin I in non- acute coronary syndrome patients with chronic kidney disease. *PLoS One.* 2013;8(12):e82752. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082752>
42. Jacobs LH, van de Kerkhof J, Mingels AM, Kleijnen VW, van der Sande FM, Wodzig WK, et al. Haemodialysis patients longitudinally assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac

- troponin T and cardiac troponin I assays. *Ann Clin Biochem.* 2009;46(Pt 4):283-90. <https://doi.org/10.1258/acb.2009.008197>
43. Kehl DW, Buttan A, Siegel RJ, Rader F. Clinical utility of natriuretic peptides and troponins in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2016;218:252-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.05.031>
 44. Jung MH, Chang S, Han EJ, Youn JC. Multimodal Imaging and Biomarkers in Cardiac Amyloidosis. *Diagnosics (Basel).* 2022;12(3). <https://doi.org/10.3390/diagnostics12030627>
 45. Castiglione V, Franzini M, Aimo A, Carecci A, Lombardi CM, Passino C, et al. Use of biomarkers to diagnose and manage cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(2):217-30. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2113>
 46. Bobbio E, Hjalmarsson C, Björkenstam M, Polte CL, Oldfors A, Lindström U, et al. Diagnosis, management, and outcome of cardiac sarcoidosis and giant cell myocarditis: a Swedish single center experience. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22(1):192. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02639-0>
 47. Ribeiro Neto ML, Jellis CL, Joyce E, Callahan TD, Hachamovitch R, Culver DA. Update in Cardiac Sarcoidosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(11):1341-50. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201902-119CME>
 48. Kiko T, Yoshihisa A, Kanno Y, Yokokawa T, Abe S, Miyata-Tatsumi M, et al. A Multiple Biomarker Approach in Patients with Cardiac Sarcoidosis. *Int Heart J.* 2018;59(5):996-1001. <https://doi.org/10.1536/ihj.17-695>
 49. Ono R, Falcão LM. Takotsubo cardiomyopathy systematic review: Pathophysiologic process, clinical presentation and diagnostic approach to Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2016;209:196-205. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.012>
 50. Lyon AR, Citro R, Schneider B, Morel O, Ghadri JR, Templin C, et al. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(7):902-21. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.10.060>
 51. Sugimoto M, Kuwata S, Kurishima C, Kim JH, Iwamoto Y, Senzaki H. Cardiac biomarkers in children with congenital heart disease. *World J Pediatr.* 2015;11(4):309-15. <https://doi.org/10.1007/s12519-015-0039-x>
 52. Geenen LW, Uchoa de Assis L, Baggen VJM, Eindhoven JA, Cuypers J, Boersma E, et al. Evolution of blood biomarker levels following percutaneous atrial septal defect closure in adults. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;30:100582. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100582>
 53. Sugimoto M, Ota K, Kajihama A, Nakau K, Manabe H, Kajino H. Volume overload and pressure overload due to left-to-right shunt-induced myocardial injury. - Evaluation using a highly sensitive cardiac Troponin-I assay in children with congenital heart disease. *Circ J.* 2011;75(9):2213-9. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-10-1211>
 54. Felleskatalogen.no. ATC-register. C03C A01. [Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/atc-register/C03C%20A01>].
 55. Ponto LL, Schoenwald RD. Furosemide (frusemide). A pharmacokinetic/pharmacodynamic review (Part I). *Clin Pharmacokinet.* 1990;18(5):381-408. <https://doi.org/10.2165/00003088-199018050-00004>
 56. Wargo KA, Banta WM. A comprehensive review of the loop diuretics: should furosemide be first line? *Ann Pharmacother.* 2009;43(11):1836-47. <https://doi.org/10.1345/aph.1M177>
 57. Hussein AA, Bartz TM, Gottdiener JS, Sotoodehnia N, Heckbert SR, Lloyd-Jones D, et al. Serial measures of cardiac troponin T levels by a highly sensitive assay and incident atrial fibrillation in a prospective cohort of ambulatory older adults. *Heart Rhythm.* 2015;12(5):879-85. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.01.020>
 58. Parwani AS, Boldt LH, Huemer M, Wutzler A, Blaschke D, Rolf S, et al. Atrial fibrillation-induced cardiac troponin I release. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2734-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.03.087>
 59. Fan Y, Zhao X, Li X, Li N, Hu X. Cardiac troponin and adverse outcomes in atrial fibrillation: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2018;477:48-52. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.11.040>
 60. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Alexander JH, Atar D, et al. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(1):52-61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.093>
 61. Horjen AW, Ulmoen SR, Enger S, Norseth J, Seljeflot I, Arnesen H, et al. Troponin I levels in permanent atrial fibrillation-impact of rate control and exercise testing. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:79. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0255-x>
 62. Vavik V, Pedersen EKR, Svingen GF, Solheim E, Aakre KM, Tell GS, et al. Systemic Cardiac Troponin T Associated With Incident Atrial Fibrillation Among Patients With Suspected Stable Angina Pectoris. *Am J Cardiol.* 2020;127:30-5. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.03.036>
 63. Kim EH, Larson JA, Andriole GL. Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *Annu Rev Med.* 2016;67:137-51. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-063014-123902>
 64. Devlin CM, Simms MS, Maitland NJ. Benign prostatic hyperplasia - what do we know? *BJU Int.* 2021;127(4):389-99. <https://doi.org/10.1111/bju.15229>

65. Giannitsis E, Mueller C, Katus HA. Skeletal myopathies as a non-cardiac cause of elevations of cardiac troponin concentrations. *Diagnosis (Berl)*. 2019;6(3):189-201. <https://doi.org/10.1515/dx-2019-0045>
66. du Fay de Lavallaz J, Prepoudis A, Wendebourg MJ, Kesenheimer E, Kyburz D, Daikeler T, et al. Skeletal Muscle Disorders: A Noncardiac Source of Cardiac Troponin T. *Circulation*. 2022;145(24):1764-79. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.058489>
67. Al-Awadhi AM, Olusi S, Hasan EA, Abdullah A. Serum concentrations of cardiac troponin-I in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, primary Sjogren's syndrome and Graves' disease. *Singapore Med J*. 2007;48(9):847-9.
68. Bradham WS, Bian A, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Solus J, et al. High-sensitivity cardiac troponin-I is elevated in patients with rheumatoid arthritis, independent of cardiovascular risk factors and inflammation. *PLoS One*. 2012;7(6):e38930. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038930>
69. Nguyen THP, Fagerland MW, Hollan I, Whist JE, Feinberg MW, Agewall S. High-sensitivity cardiac troponin T is associated with disease activity in patients with inflammatory arthritis. *PLoS One*. 2023;18(2):e0281155. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281155>
70. Kenny PR, Finger DR. Falsely elevated cardiac troponin-I in patients with seropositive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(7):1258-61.
71. Aiewruengsurat D, Phongnarudech T, Liabsuetrakul T, Nilmoje T. Correlation of rheumatoid and cardiac biomarkers with cardiac anatomy and function in rheumatoid arthritis patients without clinically overt cardiovascular diseases: A cross-sectional study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2023;44:101161. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101161>
72. Graça Santos L, Ribeiro Carvalho R, Montenegro Sá F, Soares F, Pernencar S, Castro R, et al. Circulating Heterophile Antibodies Causing Cardiac Troponin Elevation: An Unusual Differential Diagnosis of Myocardial Disease. *JACC Case Rep*. 2020;2(3):456-60. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.01.011>
73. Broz P, Racek J, Prokop P, Novak J, Rajdl D, Trefil L. Macro-troponins cause discrepancy in high-sensitivity examination. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2023. <https://doi.org/10.5507/bp.2023.001>
74. Gresslien T, Agewall S. Troponin and exercise. *Int J Cardiol*. 2016;221:609-21. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.243>
75. Aengevaeren VL, Baggish AL, Chung EH, George K, Kleiven Ø, Mingels AMA, et al. Exercise-Induced Cardiac Troponin Elevations: From Underlying Mechanisms to Clinical Relevance. *Circulation*. 2021;144(24):1955-72. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.056208>
76. Nakamura Y, Yoshihisa A, Takiguchi M, Shimizu T, Yamauchi H, Iwaya S, et al. High-sensitivity cardiac troponin T predicts non-cardiac mortality in heart failure. *Circ J*. 2014;78(4):890-5. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-13-1372>
77. Lazar DR, Lazar FL, Homorodean C, Cainap C, Focsan M, Cainap S, et al. High-Sensitivity Troponin: A Review on Characteristics, Assessment, and Clinical Implications. *Dis Markers*. 2022;2022:9713326. <https://doi.org/10.1155/2022/9713326>

Vedlegg

Vedlegg 1: Variabler

Tabellen viser alle variabler som er brukt i dataauthenting, både binære og numeriske variabler.

Variabel	Beskrivelse av variabel
IPID	Den enkelte pasients unike aidentifiserte nummer
Kjønn	Binær verdi. 0 = Mann eller 1 = kvinne
Alder	Numerisk verdi. Pasientens alder ved blodprøvetakningstidspunkt
cTnT Roche	Numerisk verdi. Troponin T Roche, målt i ng/L
cTnI Abbott	Numerisk verdi. Troponin I, analysemetode fra Abbott, målt i ng/L
cTnI Siemens	Numerisk verdi. Troponin I, analysemetode fra Siemens, målt i ng/L
eGFR	Numerisk verdi. Nyrefunksjon, CKD-EPI formelen brukes og er basert på målt kreatininverdi. Prøve tatt samtidig som eller så nær som troponinmåling benyttes, målt i mL/min/1,73 m ²
Hemoglobin	Numerisk verdi. B-hemoglobin. Prøve tatt samtidig som eller så nær som troponinmåling benyttes, målt i g/dL
Leukocytter	Numerisk verdi. B-leukocytter. Prøve tatt samtidig som eller så nær som troponinmåling benyttes, målt i x 10 ⁹ /L
CRP	Numerisk verdi. C-reaktivt protein. Prøve tatt samtidig som eller så nær som troponinmåling benyttes. Dersom sensurert verdi < 5 omgjøres dette til numerisk verdi 5, målt i mg/L
D-dimer	Numerisk verdi. P-D-Dimer. Markør for fibrinolyse. Prøve tatt samtidig som eller så nær som troponinmåling benyttes, ikke tatt hos alle pasienter, målt i mg/L
NT-proBNP	Numerisk verdi. P-NT-ProBNP, markør for hjertesvikt. Prøve tatt samtidig som eller så nær som troponinmåling benyttes, ikke tatt hos alle pasienter, målt i ng/L
Symptomvarighet	Numerisk verdi. Rapportert eller antatt tid fra symptomdebut for aktuell innleggelse basert på innleggelsesnotat, målt i timer.
Aktiv røyking	Røyking: Nåværende røyking Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja
Tidligere røyking	Røyking: Tidligere røyking Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Pasienter som er nåværende røykere inngår ikke i gruppen
Alkohol	Alkoholinntak: Gradering Binær verdi. 0 = ingen/sparsomt/ ≤ 4 enheter per uke/ikke beskrevet, 1 = høyt/moderat/ > 4 enheter per uke/alkoholoverforbruk +/- 1 år for aktuell innleggelse. Dersom antall enheter pr. uke er skrevet som et intervall brukes høyeste antatte inntak
Hard fysisk aktivitet	Nylig hard fysisk aktivitet Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Beskrevet spesifikk nylig hard fysisk aktivitet utover pasientens normale aktivitet
Allergi	Allergi Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja
DM	Diabetes mellitus Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Diabetes mellitus type 1, diabetes mellitus type 2 og LADA
Farma_DM (ved diagnose)	Farmakologisk behandling dersom diagnostisert diabetes mellitus. Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja
HT	Hypertensjon Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja
Farma_HT	Farmakologisk behandlet hypertensjon Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja
HK	Hyperkolesterolemi Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja
Farma_HK	Farmakologisk behandlet hyperkolesterolemi

	Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja
Skjelettmuskel-skade	Skjelettmuskelskade eller -patologi Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer reumatiske tilstander med påvirkning på muskel-/skjelettsystem og fibromyalgi
Hjerteinfarkt	Hjerteinfarkt ved aktuell innleggelse Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer hjerteinfarkt (STEMI, NSTEMI, type 2-infarkt) som endelig eller antatt diagnose ved aktuell innleggelse
MACE_Mors	MACE: mors av alle årsaker Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Død av alle årsaker innen 30 dager fra aktuell innleggelse.
MACE_Revaskularisering	MACE: revaskularisering Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Ikke-elektiv revaskularisering innen 30 dager fra aktuell innleggelse, etter initial behandling
MACE_Reinfarkt	MACE: reinfarkt Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Reinfarkt innen 30 dager fra aktuell innleggelse
TS_Hjertesvikt	Tidligere sykdom: Hjertesvikt Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer hjertesvikt før aktuell innleggelse.
TS_Hjerteinfarkt	Tidligere sykdom: Hjerteinfarkt Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer STEMI, NSTEMI og type 2-infarkt før aktuell innleggelse
TS_StabilAngina	Tidligere sykdom: Stabil angina Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer stabil angina før aktuell innleggelse
TS_UstabilAngina	Tidligere sykdom: Ustabil angina Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer ustabil angina før aktuell innleggelse
TS_Klaffesykdom	Tidligere sykdom: Klaffesykdom Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer alle former for klaffepatologi før aktuell innleggelse
TS_Takyarytmi	Tidligere sykdom: Takyarytmi Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer atrieflimmer, atrieflutter og ventrikulære takyarytmier før aktuell innleggelse
TS_Bradyarytmi	Tidligere sykdom: Bradyarytmi Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer alle typer AV-blokk (av alvorlig karakter) og sinusarrest før aktuell innleggelse
TS_RedNyrefunksjon	Tidligere sykdom: Nedsatt nyrefunksjon Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer redusert nyresvikt av alle årsaker før aktuell innleggelse
TS_VaskulærNevro	Tidligere sykdom: Vaskulær nevrologi Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer hjerneslag og TIA før aktuell innleggelse
TS_AnnenAterosklerose	Tidligere sykdom: Annen aterosklerose Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer storkarsykdom, claudicatio intermittens og kritisk (distal) iskemi før aktuell innleggelse
TS_StrukturellHjertesykdom	Tidligere sykdom: Strukturelle hjertesykdommer Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer amyloidose, hjertesarkoidose, takutsubo, kardiomyopier (hypertensiv, iskemisk, taky og hypertrof), atriaseptumdefekt og venstre ventrikel hypertrofi før aktuell innleggelse
TS_HjertespesifikkInfeksjon	Tidligere sykdom: Hjertespesifikke infeksjonssykdommer Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer perikarditt, myokarditt, endokarditt og myoperikarditt før aktuell innleggelse
TS_PulmonalHjertesykdom	Tidligere sykdom: Pulmonal hjertesykdom Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer lungeemboli, pulmonal hypertensjon og kardiogent lungeødem før aktuell innleggelse

TS_Hematologi	Tidligere sykdom: Hematologiske tilstander Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer anemi, myelodysplastisk syndrom, akutt myeloid leukemi, kronisk myeloid leukemi, autoimmun hemolytisk anemi, myelomatose, monoklonal gammopati av usikker betydning, hemokromatose og alle former for lymfomer før aktuell innleggelse
TS_Thyroidea	Tidligere sykdom: Thyroideatilstander Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer hypothyreose og hyperthyreose før aktuell innleggelse
TS_ReumaAutoimmun	Tidligere sykdom: Reumatiske, autoimmune og assosierte tilstander Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer ulcerøs kolitt, fibromyalgi, urinsyregikt, polymyalgia reumatica, reumatoid artritt, sjøgrens, ankyloserende spondylitt, temporalisarrtritt, psoriasis, PPP, cøliaki, bulløs pemfigoid og reaktiv artritt før aktuell innleggelse.
AD_Hjertesvikt	Endelig/antatt diagnose ved aktuell innleggelse: Hjertesvikt Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer nyoppdaget hjertesvikt, hjertesviktforverring og dekompensert hjertesvikt som endelig eller antatt diagnose ved aktuell innleggelse
AD_UstabilAngina	Endelig/antatt diagnose ved aktuell innleggelse: Ustabil angina Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer ustabil angina som endelig eller antatt diagnose ved aktuell innleggelse
AD_StabilAngina	Endelig/antatt diagnose ved aktuell innleggelse: Stabil angina Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer ustabil angina pectoris som endelig eller antatt diagnose ved aktuell innleggelse
AD_Klaffesykdom	Endelig/antatt diagnose ved aktuell innleggelse: Klaffesykdom Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer alle former for klaffepatologi som endelig eller antatt diagnose ved aktuell innleggelse
AD_Takyarytmi	Endelig/antatt diagnose ved aktuell innleggelse: Takyarytmi Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer symptomatisk sinustakykardi, supraventrikulær takykardi (ikke videre spesifisert), AVNRT, atrieflimmer, atrieflutter og ventrikulære takyarytmier som endelig eller antatt diagnose ved aktuell innleggelse *
AD_Bradyarytmi	Endelig/antatt diagnose ved aktuell innleggelse: Bradyarytmi Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer AV-blokk (av alvorlig karakter), nodal rytme, sinusarrest og sinusbradykardi som endelig eller antatt diagnose ved aktuell innleggelse.
AD_HT	Endelig/antatt diagnose ved aktuell innleggelse: Hypertensiv krise eller alvorlig hypertensjon Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer hypertensiv krise eller alvorlig hypertensjon som endelig eller antatt diagnose ved aktuell innleggelse
AD_UspesifikkeSymptomer	Endelig/antatt diagnose ved aktuell innleggelse: Uspesifikke symptomer og funn som kan være hjerte relatert Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer uspesifikke symptomer og funn som dyspne, uspesifikke brystmerter, hjertebank, nyoppstått grenblokk, usikker sviktforverring, usikre EKG funn og andre liknende tilfeller der kliniker ikke klart konkluderer med sannsynlig årsak som endelig eller antatt diagnose/årsak ved aktuell innleggelse **
AD_RedNyrefunksjon	Endelig/antatt diagnose ved aktuell innleggelse: Nedsatt nyrefunksjon Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer redusert nyrefunksjon av alle årsaker som endelig eller antatt diagnose ved aktuell innleggelse
AD_AktivInfeksjon	Endelig/antatt diagnose ved aktuell innleggelse: Aktiv infeksjon Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer påvist infeksjon som endelig eller antatt diagnose ved aktuell innleggelse
AD_HjertespesifikkInfeksjon	Endelig/antatt diagnose ved aktuell innleggelse: Hjertespesifikk infeksjonssykdom

	Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer perikarditt, myokarditt, endokarditt og kombinasjoner av disse som endelig eller antatt diagnose ved aktuell innleggelse
AD_VaskulærNevro	Endelig/antatt diagnose ved aktuell innleggelse: Vaskulær nevrologi Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer iskemisk hjerneslag og TIA som endelig eller antatt diagnose ved aktuell innleggelse
AD_Lungesykdom	Endelig/antatt diagnose ved aktuell innleggelse: Lungesykdom Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer KOLS, KOLS-forverring, astma-forverring og respirasjonssvikt som endelig eller antatt diagnose ved aktuell innleggelse
KPFør_Pacemaker-ICD-CRT	Kardiell prosedyre/inngrep før aktuell innleggelse: Pacemaker/ICD/CRT Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter med innsetting av pacemaker, ICD og/eller CRT-D/P før aktuell innleggelse
KPFør_PCI_stent_POBA	Kardiell prosedyre/inngrep før aktuell innleggelse: PCI/stent/POBA Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som har fått utført PCI, stenting og/eller POBA før aktuell innleggelse.
KPFør_CABG	Kardiell prosedyre/inngrep før aktuell innleggelse: CABG Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som har gjennomgått CABG før aktuell innleggelse
KPFør_EI-konvertering	Kardiell prosedyre/inngrep før aktuell innleggelse: EI-konvertering Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som har gjennomgått elektrokonvertering før aktuell innleggelse
KPFør_Ablasjon	Kardiell prosedyre/inngrep før aktuell innleggelse: Ablasjon Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som har gjennomgått ablasjon (kirurgisk, radiofrekvens) før aktuell innleggelse
KPFør_TAVI_Klaffekirurgi	Kardiell prosedyre/inngrep før aktuell innleggelse: TAVI/klaffekirurgi Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som har gjennomført TAVI og/eller klaffekirurgi før aktuell innleggelse
KPFør_Øvrig_hjertekirurgi	Kardiell prosedyre/inngrep før aktuell innleggelse: Øvrige hjerteoperasjoner Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som har gjennomgått øvrige hjerteoperasjoner, eks. hjertetransplantasjon før aktuell innleggelse
KPEtter_Pacemaker_ICD_CRT	Kardiell prosedyre/inngrep under aktuell innleggelse eller opptil 1 år etter aktuell innleggelse: Pacemaker/ICD/CRT Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter med innsetting av pacemaker, ICD og/eller CRT-D/P i forbindelse med eller opptil 1 år etter aktuell innleggelse
KPEtter_PCI_stent_POBA	Kardiell prosedyre/inngrep under aktuell innleggelse eller opptil 1 år etter aktuell innleggelse: PCI/stent/POBA Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som har fått utført PCI, stenting og/eller POBA i forbindelse med eller opptil 1 år etter aktuell innleggelse
KPEtter_CABG	Kardiell prosedyre/inngrep under aktuell innleggelse eller opptil 1 år etter aktuell innleggelse: CABG Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som har gjennomgått CABG i forbindelse med eller opptil 1 år etter aktuell innleggelse
KPEtter_EI-konvertering	Kardiell prosedyre/inngrep under aktuell innleggelse eller opptil 1 år etter aktuell innleggelse: EI-konvertering

	Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som har gjennomgått elektrokonvertering i forbindelse med eller opptil 1 år etter aktuell innleggelse
KPEtter_Ablasjon	Kardiell prosedyre/inngrep under aktuell innleggelse eller opptil 1 år etter aktuell innleggelse: Ablasjon Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som har gjennomgått ablasjon (kirurgisk, radiofrekvens) i forbindelse med eller opptil 1 år etter aktuell innleggelse
KPEtter_TAVI_Klaffekirurgi	Kardiell prosedyre/inngrep under aktuell innleggelse eller opptil 1 år etter aktuell innleggelse: TAVI/klaffekirurgi Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som har gjennomført TAVI og/eller klaffekirurgi i forbindelse med eller opptil 1 år etter aktuell innleggelse
KP_Etter_Øvrig_hjertekirurgi	Kardiell prosedyre/inngrep under aktuell innleggelse eller opptil 1 år etter aktuell innleggelse: Øvrige hjerteoperasjoner Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som har gjennomgått øvrige hjerteoperasjoner, eks. hjertetransplantasjon i forbindelse med eller opptil 1 år etter aktuell innleggelse
Status_Mors	Status 1 år: Mors Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer mors av alle årsaker innen 1 år etter aktuell innleggelse
Status_Hjerteinfarkt	Status 1 år: Hjerteinfarkt Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer nytt hjerteinfarkt (STEMI, NSTEMI, type 2-infarkt) innen 1 år etter aktuell innleggelse
Status_Hjertesvikt	Status 1 år: Hjertesvikt Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer nyoppstått eller nyoppdaget hjertesvikt innen 1 år etter aktuell innleggelse
Status_StrukturellHjertesykdom	Status 1 år: Strukturell hjertesykdom Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer nyoppstått eller nyoppdaget strukturell hjertesykdom (kardiell sarkoidose, kardiell amyloidose) innen 1 år etter aktuell innleggelse
Status_RedNyrefunksjon	Status 1 år: Redusert nyrefunksjon Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer nyoppstått eller nyoppdaget redusert nyrefunksjon av alle årsaker innen 1 år etter aktuell innleggelse
MED_Platehemmer (minus heparin)	Medikament: Hemmere av blodplateagresjon, unntatt heparin Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som står fast på medikamenter av typen "Hemmere av blodplateagresjon, unntatt heparin" (inkluderer Acetylsalisylsyre, Klopidoogrel, Dipyramidol, Tikagrelor og kombinasjonen ASA+Dipyramidol)
MED_HMG_CoA	Medikament: HMG-CoA-reduktasehemmer Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som står fast på medikamenter av typen "HMG-CoA-reduktasehemmere" (inkluderer Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin, Fluvastatin og Pravastatin)
MED_Betablokker	Medikament: Betablokker, selektiv Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som står fast på medikamenter av typen "selektive betablokkere" (inkluderer Metoprolol, Bisprolol og Atenolol)
MED_PPI	Medikament: Protonpumpehemmere Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som står fast på medikamenter av typen "Protonpumpehemmere" (inkluderer Pantoprazol, Eomeprazol og Lansoprazol)
MED_Dihydropyridinderivater	Medikament: Dihydropyridinderivater Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som står fast på medikamenter av typen "Dihydropyridinderivater" (selektive kalsiumantagonister med primær vaskulær virkning). (inkluderer Amlodipin, Lerkanidipin, Nifedipin og Felodipin)
MED_Xa Hemmere	Medikament: Direkte faktor Xa hemmere

	Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som står fast på medikamenter av typen “Direkte faktor Xa hemmere” (inkluderer Apiksaban og Rivaroksaban)
MED_ARB	Medikament: Angiotensin II-reseptorblokkere, usammensatte preparater Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som står fast på medikamenter av typen “Angiotensin II-reseptorblokker, usammensatte preparater” (inkluderer Kandesartan, Valsartan og Irbesartan)
MED_ACE_Hemmere	Medikament: ACE-hemmere, usammensatte preparater Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som står fast på medikamenter av typen “ACE-hemmere, usammensatte preparater” (inkluderer Rampril, Lisinopril og Enalapril)
MED_Sulfonamider	Medikament: Sulfonamider, usammensatte preparater Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som står fast på medikamenter av typen “Sulfonamider, usammensatte preparater” (inkluderer Furosemid og Bumetanid)
MED_Thyroideahormon	Medikament: Thyroideahormoner Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som står fast på medikamenter av typen “Tyroideahormoner” (inkluderer Levotyrosin og tyroideakjertel/tyroideahormon fra gris)
MED_Kalsium	Medikament: Kalsium, kombinasjoner med vitamin D og/eller andre midler Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som står fast på medikamenter av typen “Kalsium, kombinasjoner med vitamin D og/eller andre midler” (inkluderer kombinasjon med Kalsiumkarbonat, Kolekalsiferol og Vitamin D3 og kombinasjon med Kalsiumkarbonat og Vitamin D3)
MED_Alfablokker (BPH)	Medikament: Alfablokkere (til behandling av BPH) Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som står fast på medikament av typen “Alfablokkere, til behandling av BPH” (inkluderer Tamsulosin, kombinasjon Dutaserid og Tamsulosin og kombinasjon Solifenacin og Tamsulosin)
MED_VitB12	Medikament: Vitamin B12, cyanokobalamin og analoger Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som står fast på medikament av typen “Vitamin B12, cyanokobalamin og analoger” (inkluderer Vitamin B12 injeksjon og kombinasjon Vitamin B12 og cyanokobalamin) (inkluderer ikke Vitamin B12 og cyanokobalamin i kombinasjon med folsyre og pyridoksin)
MED_Biugandderivater	Medikament: Biugandderivater Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som står fast på medikament av typen “Biugandderivater” (inkluderer Metformin) (Inkluderer ikke Metformin i kombinasjonspreparater)
MED_Adrenergika_kombi_inh	Medikament: Adrenergika i kombinasjon med kortikosteroider eller andre midler, unntatt antikolnergika Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som står fast på medikament av typen “Adrenergika i kombinasjon med kortikosteroider eller andre midler, unntatt antikolnergika til inhalasjon” (inkluderer kombinasjon Budesonid og Formoterol til inhalasjon, kombinasjon Flutikasonfuroat og Vilanterol til inhalasjon og kombinasjon Flutikason og Salmeterol til inhalasjon), (inkluderer ikke adrenergika i kombinasjon med antikolinergika eller i trippelkombinasjon med kortikosteroider)
MED_Benzodiazepinliknende	Medikament: Benzodiazepinliknende midler. Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som står fast på medikament av typen “Benzodiazepinliknende midler” (inkluderer Zopiclon og Zolpidem)
MED_ARB_Diuretika	Medikament: Angiotensin II-reseptorblokkere og diuretika, kombinasjon.

	Binær verdi. 0 = Nei, 1 = Ja. Gruppen inkluderer pasienter som står fast på medikament av typen “Angiotensin II-reseptorblokkere og diuretika i kombinasjon” (inkluderer kombinasjon Hydroklortiazid og Losartan, kombinasjon Hydroklortiazid og Irbersartan, kombinasjon Hydroklortiazid og kandesartan og kombinasjon Hydroklortiazid og Telmisartan), (inkluderer ikke trippelkombinasjoner med Amlodipin)
--	---

*Gruppen inkluderer også pasienter der arytni er satt som eneste antatt/endelige diagnose selv om kliniker er usikker på om det forklarer symptom bildet pasienten presenterer.

**Gruppen er ment for tilstander med usikre funn som sannsynlig er relatert til hjerte, usikre funn som ikke har sannsynlig relasjon til hjerte sees bort fra.

Vedlegg 2: Frekvenstabell

Tabellen viser det totale antallet pasienter inkludert i hver variabelanalyse for binære variabler.

	cTnT Roche vs. cTnI Abbott		cTnT Roche vs. cTnI Siemens		cTnI Abbott vs. cTnI Siemens	
	Kasus	Kontroll	Kasus	Kontroll	Kasus	Kontroll
Kjønn						
Mann	13	22	16	18	16	20
Kvinne	7	16	4	21	4	20
Aktiv røyking						
Ja	7	4	3	6	3	2
Nei	13	34	17	33	17	38
Tidligere røyking						
Ja	9	19	11	20	6	22
Nei	11	19	9	19	14	18
Alkohol						
Ja	4	5	7	7	5	11
Nei	16	33	13	32	15	29
Hard fysisk aktivitet						
Ja	0	4	1	0	0	0
Nei	20	34	19	39	20	40
Allergi						
Ja	5	13	5	17	4	11
Nei	15	25	15	22	16	29
DM						
Ja	6	8	8	6	5	5
Nei	14	30	12	33	15	35
Farma_DM (ved diagnose)						
Ja	5	4	6	5	3	5
Nei	1	4	2	1	2	0
HT						
Ja	17	18	5	21	12	23
Nei	3	20	15	18	8	17
Farma_HT						
Ja	15	18	13	23	12	22
Nei	5	20	7	16	8	18
HK						
Ja	4	8	5	7	6	3
Nei	16	30	15	32	14	37
Farma_HK						
Ja	8	18	9	13	6	15
Nei	12	20	11	26	14	25
Skjelettmuskel-skade						
Ja	0	9	0	5	2	6

Nei	20	29	20	34	18	34
Hjerteinfarkt						
Ja	3	3	6	1	7	0
Nei	17	35	14	38	13	40
MACE_Mors						
Ja	0	0	0	0	0	0
Nei	20	38	20	39	20	40
MACE_Revaskularisering						
Ja	0	1	0	0	0	1
Nei	20	37	20	39	20	39
MACE_Reinfarkt						
Ja	0	1	0	0	1	0
Nei	20	37	20	39	19	40
TS_Hjertesvikt						
Ja	4	3	5	5	4	1
Nei	16	35	15	34	16	39
TS_Hjerteinfarkt						
Ja	6	6	7	4	3	7
Nei	14	32	13	35	17	33
TS_UstabilAngina						
Ja	1	0	1	1	1	1
Nei	19	38	19	38	19	39
TS_StabilAngina						
Ja	4	11	6	7	3	10
Nei	16	27	14	32	17	30
TS_Klaffesykdom						
Ja	5	6	5	8	9	4
Nei	15	32	15	31	11	36
TS_Takyarytmi						
Ja	6	9	9	8	6	6
Nei	14	29	11	31	14	34
TS_Bradyarytmi						
Ja	1	0	0	2	4	0
Nei	19	38	20	37	16	40
TS_RedNyrefunksjon						
Ja	6	3	5	3	4	0
Nei	14	35	15	36	16	40
TS_VaskulærNevro						
Ja	4	5	5	5	2	2
Nei	16	33	15	34	18	38
TS_AnnenAterosklerose						
Ja	2	3	3	0	0	0
Nei	18	35	17	39	20	40
TS_StrukturellHjertesykdom						
Ja	5	5	3	4	5	0
Nei	15	33	17	35	15	40
TS_HjertespesifikkInfeksjon						
Ja	0	2	0	3	1	0
Nei	20	36	20	36	19	40
TS_PulmonalHjertesykdom						
Ja	2	0	1	3	3	2
Nei	18	38	19	36	17	38
TS_Hematologi						
Ja	2	2	3	3	5	3
Nei	18	36	17	36	15	37
TS_Thyroidea						
Ja	1	3	1	3	4	6
Nei	19	35	19	36	16	34
TS_ReumaAutoimmun						
Ja	2	9	3	7	4	12

Nei	18	29	17	32	16	28
AD_Hjertesvikt						
Ja	3	0	4	0	3	0
Nei	17	38	16	39	17	40
AD_UstabilAngina						
Ja	1	1	1	2	0	4
Nei	19	37	19	37	20	36
AD_StabilAngina						
Ja	1	0	0	0	1	0
Nei	19	38	20	39	19	40
AD_Klaffesykdom						
Ja	2	0	1	0	0	1
Nei	18	38	19	39	20	39
AD_Takyarytmi						
Ja	2	7	4	7	5	9
Nei	18	31	16	32	15	31
AD_Bradyarytmi						
Ja	2	1	0	1	0	2
Nei	18	37	20	38	20	38
AD_HT						
Ja	0	1	0	0	1	1
Nei	20	37	20	39	19	39
AD_UspesifikkeSymptomer						
Ja	2	7	2	9	2	7
Nei	18	31	18	30	18	33
AD_RedNyrefunksjon						
Ja	4	0	4	1	2	0
Nei	16	38	16	38	18	40
AD_AktivInfeksjon						
Ja	2	1	3	1	0	0
Nei	18	37	17	38	20	40
AD_HjertespesifikkInfeksjon						
Ja	0	0	0	1	1	0
Nei	20	38	20	38	19	40
AD_VaskulærNevro						
Ja	1	0	1	0	0	0
Nei	19	38	19	39	20	40
AD_Lungesykdom						
Ja	0	0	0	1	0	1
Nei	20	38	20	38	20	39
KPFør_Pacemaker_ICD_CRT						
Ja	3	1	3	1	3	0
Nei	17	37	17	38	17	40
KPFør_PCI_stent_POBA						
Ja	3	7	4	5	4	10
Nei	17	31	16	34	16	30
KPFør_CABG						
Ja	3	2	4	3	0	4
Nei	17	36	16	36	20	36
KPFør_EI-konvertering						
Ja	0	2	1	3	2	3
Nei	20	36	19	36	18	37
KPFør_Ablasjon						
Ja	1	3	2	3	1	1
Nei	19	35	18	36	19	39
KPFør_TAVI_Klaffekirurgi						
Ja	0	1	0	1	1	1
Nei	20	37	20	38	19	39
KPFør_Øvrig_hjertekirurgi						
Ja	0	1	0	0	0	0

Nei	20	37	20	39	20	40
KPEtter_Pacemaker_ICD_CRT						
Ja	2	4	0	1	3	2
Nei	18	34	20	38	17	38
KPEtter_PCI_stent_POBA						
Ja	0	4	3	2	1	0
Nei	20	34	17	37	19	40
KPEtter_CABG						
Ja	1	0	1	1	2	1
Nei	19	38	19	38	18	39
KPEtter_EI-konvertering						
Ja	1	4	1	2	4	2
Nei	19	34	19	37	16	38
KPEtter_Ablasjon						
Ja	0	1	0	1	1	1
Nei	20	37	20	38	19	39
KPEtter_TAVI_Klaffekirurgi						
Ja	2	1	1	0	0	1
Nei	18	37	19	39	20	39
KPEtter_Øvrig_hjertekirurgi						
Ja	0	0	0	0	0	0
Nei	20	38	20	39	20	40
Status_Mors						
Ja	2	0	4	2	2	1
Nei	18	38	16	37	18	39
Status_Hjerteinfarkt						
Ja	0	1	0	2	0	0
Nei	20	37	20	37	20	40
Status_Hjertesvikt						
Ja	0	0	0	1	0	0
Nei	20	38	20	38	20	40
Status_StrukturellHjertesykdom						
Ja	1	0	0	0	3	0
Nei	19	38	20	39	17	40
Status_RedNyrefunksjon						
Ja	2	1	2	0	1	0
Nei	18	37	18	39	19	40
MED_Platehemmer (minus heparin)						
Ja	7	12	9	17	7	17
Nei	13	26	11	22	13	23
MED_HMG_CoA						
Ja	7	18	9	13	6	16
Nei	13	20	11	26	14	24
MED_Betablokker						
Ja	10	14	11	12	4	11
Nei	10	24	9	27	16	29
MED_PPI						
Ja	5	11	5	12	2	9
Nei	15	27	15	27	18	31
MED_Dihydropyridinderivater						
Ja	6	4	3	8	3	6
Nei	14	34	17	31	17	34
MED_Xa_Hemmere						
Ja	6	7	5	3	7	4
Nei	14	31	15	36	13	36
MED_ARB						
Ja	5	6	5	8	2	4
Nei	15	32	15	31	18	36
MED_ACE_Hemmere						
Ja	6	6	5	5	2	8

Nei	14	32	15	34	18	32
MED_Sulfonamider						
Ja	6	3	8	3	4	2
Nei	14	35	12	36	16	38
MED_Thyroideahormon						
Ja	1	2	1	4	4	6
Nei	19	36	19	35	16	34
MED_Kalsium						
Ja	2	4	2	5	1	5
Nei	18	34	18	34	19	35
MED_Alfablokker (BPH)						
Ja	4	0	3	5	1	5
Nei	16	38	17	34	19	35
MED_VitB12						
Ja	2	2	2	4	0	6
Nei	18	36	18	35	20	34
MED_Biugandderivater						
Ja	2	1	3	3	1	3
Nei	18	37	17	36	19	37
MED_Adrenergika_kombi_inh						
Ja	0	4	0	3	1	1
Nei	20	34	20	36	19	39
MED_Benzodiazepinliknende						
Ja	1	4	2	4	0	1
Nei	19	34	18	35	20	39
MED_ARB_Diuretika						
Ja	1	2	1	1	1	5
Nei	19	36	19	38	19	35

Vedlegg 3: Prosentvis forskjell

Tabellen viser den prosentvise forskjellen mellom kaspasienter og kontrollpasienter for forekomsten av hver variabel innen hver sammenlikning. Prosentvis differanse $\geq 15\%$ er uthevet.

Variabel	cTnT Roche vs. cTnI Abbott	cTnT Roche vs. cTnI Siemens	cTnI Abbott vs. cTnI Siemens
	Prosentvis differanse (kasus – kontroll)	Prosentvis differanse (kasus – kontroll)	Prosentvis differanse (kasus – kontroll)
Mannlig kjønn	7,10%	33,80%	30,00%
Aktiv røyking	4,50%	-0,40%	10,00%
Tidligere røyking	-5,00%	3,70%	-25,00%
Alkohol	6,84%	17,10%	-2,50%
Hard fysisk aktivitet	-10,50%	5,00%	0,00%
Allergi	-9,20%	-18,60%	-7,50%
DM	8,95%	24,62%	12,50%
Farma_DM (ved diagnose)	5,000%	5,00%	-10,00%
HT	37,60%	-28,80%	2,50%
Farma_HT	27,60%	6,00%	5,00%
HK	-1,10%	7,10%	22,50%
Farma_HK	-7,40%	11,70%	-7,50%
Skjelettmuskel-skade	-23,70%	12,80%	-5,00%
Hjerteinfarkt	7,10%	27,40%	35,00%
MACE_Mors	0,00%	0,00%	0,00%

MACE_Revaskularisering	-2,60%	0,00%	-2,50%
MACE_Reinfarkt	-2,60%	0,00%	5,00%
TS_Hjertesvikt	12,10%	12,20%	17,50%
TS_Hjerteinfarkt	14,20%	24,70%	-2,50%
TS_UstabilAngina	5,00%	2,40%	2,50%
TS_StabilAngina	-8,90%	12,10%	-10,00%
TS_Klaffesykd	9,20%	4,50%	35,00%
TS_Takyarytmi	6,30%	24,50%	15,00%
TS_Bradyarytmi	5,00%	-5,10%	20,00%
TS_RedNyrefunksjon	22,10%	17,30%	20,00%
TS_VaskulæreNevro	6,80%	12,20%	5,00%
TS_AnnenAterosklerose	2,10%	15,00%	0,00%
TS_StrukturellHjertesykdom	11,80%	4,70%	25,00%
TS_HjertespesifikkInfeksjon	-5,30%	-7,70%	5,00%
TS_PulmonalHjertesykdom	10,00%	-2,70%	10,00%
TS_Hematologi	4,70%	7,30%	17,50%
TS_Thyroidea	-2,90%	-2,70%	5,00%
TS_ReumaAutoimmun	-13,70%	-2,90%	-10,00%
AD_Hjertesvikt	15,00%	20,00%	15,00%
AD_UstabilAngina	2,40%	-0,10%	-10,00%
AD_StabilAngina	5,00%	0,00%	5,00%
AD_Klaffesykd	10,00%	5,00%	-2,50%
AD_Takyarytmi	-8,40%	2,10%	2,50%
AD_Bradyarytmi	7,40%	-2,60%	-5,00%
AD_HT	-2,60%	0,00%	2,50%
AD_UspesifikkeSymptomer	-8,40%	-13,10%	-7,50%
AD_RedNyrefunksjon	20,00%	17,40%	10,00%
AD_AktivInfeksjon	7,40%	12,40%	0,00%
AD_HjertespesifikkInfeksjon	0,00%	-2,60%	5,00%
AD_VaskulærNevro	5,00%	5,00%	0,00%
AD_Lungesykd	0,00%	-2,60%	-2,50%
KPFør_Pacemaker_ICD_CRT	12,40%	12,40%	15,00%
KPFør_PCI_stent_POBA	-3,40%	7,20%	-5,00%
KPFør_CABG	9,70%	12,30%	-10,00%
KPFør_EI-konvertering	-5,30%	-2,70%	2,50%
KPFør_Ablasjon	-2,90%	2,30%	2,50%
KPFør_TAVI_Klaffekirurgi	-2,60%	-2,60%	2,50%
KPFør_Øvrig_hjertekirurgi	-2,60%	0,00%	0,00%
KPEtter_Pacemaker_ICD_CRT	-0,50%	-2,60%	10,00%
KPEtter_PCI_stent_POBA	-10,50%	9,90%	5,00%
KPEtter_CABG	5,00%	2,40%	7,50%
KPEtter_EI-konvertering	-5,50%	-0,10%	15,00%
KPEtter_Ablasjon	-2,60%	-2,60%	2,50%
KPEtter_TAVI_Klaffekirurgi	7,40%	5,00%	-2,50%
KPEtter_Øvrig_hjertekirurgi	0,00%	0,00%	0,00%
Status_Mors	10,00%	14,90%	7,50%
Status_Hjerteinfarkt	-2,60%	-5,10%	0,00%
Status_Hjertesvikt	0,00%	-2,60%	0,00%
Status_StrukturellHjertesykdom	5,00%	0,00%	15,00%
Status_RedNyrefunksjon	7,40%	10,00%	5,00%
MED_Platehemmer (minus heparin)	3,40%	1,40%	-7,50%
MED_HMG_CoA	-12,40%	11,70%	-10,00%
MED_Betablokker	13,20%	24,20%	-7,50%
MED_PPI	-3,90%	-5,80%	-12,50%
MED_Dihydropyridinderivater	19,50%	-5,50%	0,00%
MED_Xa_Hemmere	11,60%	17,30%	25,00%
MED_ARB	9,20%	4,50%	0,00%
MED_ACEHemmere	14,20%	12,20%	-10,00%
MED_Sulfonamider	22,10%	32,30%	15,00%
MED_Thyroideahormon	-0,30%	-5,30%	5,00%

MED_Kalsium	-0,50%	-2,80%	-7,50%
MED_Alfablokker (BPH)	20,00%	2,20%	-7,50%
MED_VitB12	4,70%	-0,30%	-15,00%
MED_Biugandderivater	7,40%	7,30%	-2,50%
MED_Adrenergika_kombi_inh	-10,50%	-7,70%	2,50%
MED_Benzodiazepinliknende	-5,50%	-0,30%	-2,50%
MED_ARB_Diuretika	-0,30%	2,40%	-7,50%

