

Overzicht

Ischemie-gemodificeerd albumine (IMA): een vroege merker voor myocardische?

N.E. AJUBI en A.J. BAKKER

Biochemische merkers voor de diagnostiek van het hartinfarct zijn in gebruik sinds de jaren vijftig. Hoewel elk van deze merkers nuttig is gebleken, ontbeert elk de nodige sensitiviteit en specificiteit. Met de introductie van de hartspecifieke troponines in de jaren negentig heeft de diagnostiek van ischemische hartziekten een nieuwe impuls gekregen, maar desondanks is de stratificatie van patiënten in de eerste uren na aanvang van de klachten niet echt verbeterd. Andere merkers die in aanmerking komen als vroege indicator van hartschade, zijn myoglobine, 'heart-type fatty acid binding protein' en glycogeenfosforylase BB. Recent is het ischemie-gemodificeerd albumine (IMA) aan deze lijst toegevoegd. Dit overzicht behandelt de voor en nadelen van deze test. De bepaling van IMA blijkt een belangrijk werktuig te kunnen worden bij de stratificatie van patiënten met klachten verdacht voor een hartinfarct, maar voordat het zo ver is moet deze test beter worden gekarakteriseerd.

Trefwoorden: hartinfarct; cardiac markers; troponine; IMA

Het gebruik van biochemische merkers ter ondersteuning van de diagnostiek van acute coronaire syndromen (ACS) kent een historie van een halve eeuw (1-5). In het begin van de jaren vijftig van de vorige eeuw werd voor het eerst beschreven dat het enzym ASAT gebruikt kon worden als indicator voor myocardnecrose. Sindsdien zijn verschillende andere merkers geïntroduceerd voor de diagnostiek van ACS. Vanuit historisch perspectief gezien zijn dit achtereenvolgens: de activiteit van LDH en zijn isoenzymen, van CK en het CK-MB-iso-enzym en de concentratie van myoglobine. Omstreeks het begin van de jaren negentig van de vorige eeuw zijn naast de immunochemische bepaling van CK-MB (CK-MB-'massa') en de elektroforetische bepaling van CK-MM- respectievelijk CK-MB-isovormen, een aantal nieuwe merkers geïntroduceerd: het hartspecifieke 'fatty acid-binding protein' (h-FABP), glycogeen-

fosforylase BB (GPBB), lichte en zware ketens van myosine en de hartspecifieke troponines T (cTnT) en I (cTnI). De hartspecifieke troponines zijn niet alleen specifiek voor hartschade, maar ook relatief sensitief en zijn wat dat betreft superieur ten opzichte van de meer traditionele merkers als ASAT, LDH en CK. Naar aanleiding van de komst van deze merkers zijn de richtlijnen voor de diagnostiek van ACS gezamenlijk door de European Society of Cardiology en het American College of Cardiology opnieuw gedefinieerd (6). In deze richtlijnen wordt voor de diagnostiek van ACS een duidelijke voorkeur uitgesproken voor het gebruik van troponine (zo mogelijk gecombineerd met CK-MB-'massa'). Hoewel de introductie van de hartspecifieke troponines een grote impact heeft gehad op de manier waarop de biochemische ondersteuning bij de diagnostiek van ACS wordt gebruikt, blijft er een aantal aspecten dat nog opgelost moet worden. Allereerst heeft bij de diagnostiek van ACS cTnI zowel als cTnT een relatief lage sensitiviteit in de eerste 6-8 uur na het begin van de klachten bij de patiënt. Bovendien laten deze merkers niet altijd een stijging zien in bloed bij reversibele ischemie. Tevens is aangetoond dat troponine (cTnT zowel als cTnI) verhoogd kan zijn bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie zonder dat er bewijs is voor myocardnecrose (7-9). Of deze verhoging eenvoudigweg het resultaat is van een verminderde klaring (10) of toch een aanwijzing is voor pathologie staat nog ter discussie (11). Tot slot zijn cTnT en cTnI langdurig (tot 14 dagen) verhoogd na een myocardinfarct, zodat re-infarctering in deze periode moeilijk is aan te tonen met deze langdurig verhoogde merkers.

Merkers voor vroege diagnostiek van myocardnecrose ACS zijn een belangrijke doodsoorzaak en effectieve interventie is afhankelijk van een vroegtijdige diagnose. Uit onderzoek blijkt dat ongeveer 5% van de patiënten met een myocardinfarct weer naar huis gestuurd wordt, omdat ze atypische symptomen hebben of een niet-diagnostisch ECG (12). Daarnaast wordt 60-70% van de patiënten die met pijn op de borst worden opgenomen in het ziekenhuis, met een andere diagnose ontslagen (13). Er is daarom een sterke behoefte aan merkers waarmee enerzijds vroegtijdig en gevoelig myocardnecrose kan worden aangetoond/uitgesloten en waarmee anderzijds myocardische

Klinisch Chemisch Laboratorium, Leeuwarden

Correspondentie: Dr. N.E. Ajubi, Stichting Klinisch Chemisch Laboratorium, Postbus 850, 8901 BR Leeuwarden.
E-mail: n.e.ajubi@znb.nl

kan worden aangetoond ongeacht of het reversibel of irreversibel van karakter is (14). De criteria voor de ideale merker voor diagnostiek van cardiale problematiek staan in tabel 1 vermeld. In tabel 2 staan de karakteristieken van de diverse merkers vermeld. Omdat geen van de biochemische merkers aan al deze criteria voldoet, gaat het zoeken naar betere merkers nog steeds voort. Voor het vroegtijdige aantonen/uitsluiten van myocardischemie zijn de volgende biochemische merkers als hulpmiddel voorgesteld:

Myoglobine: Dit is een klein zuurstofbindend eiwit (17,8 kD) in zowel hart- als skeletspierweefsel waarvan de cytoplasmatische lokalisatie in de cel mede verantwoordelijk is voor het vroegtijdig in de circulatie verschijnen ervan na het optreden van spierbeschadiging (1-6 uur na het trauma). Door het lage molecuulgewicht komt het eerder vrij uit beschadigde cellen dan CK of CK-MB en daarom kan myoglobine nuttig zijn bij het vroegtijdige aantonen/uitsluiten van myocardnecrose (15-18). Echter, myoglobine komt niet alleen vrij bij hartspierschade maar ook bij schade van skeletspieren (trauma) en shock, terwijl het bij nierziekten langer verhoogd blijft omdat het niet geklaard wordt. Het gebruik van myoglobine heeft bij de diagnostiek van ACS weinig ingang gevonden door de matige specificiteit (60-95%). Omdat myoglobine wel een hoge negatief-voorspellende waarde (NPV) heeft, is de voornaamste toepassing gelegen in het vroegtijdig uitsluiten van een myocardinfarct (skeletspiertrauma beperkt dit gebruik).

Isovormen van CK-MM en CK-MB: CK-MM zowel als CK-MB kennen respectievelijk 3 en 2 isovormen (19). Na release in serum wordt door carboxypeptidase het carboxy-terminale lysine afgesplitst, waardoor het elektroforetische gedrag verandert (CK-MB₂ wordt CK-MB₁). Na een myocardinfarct stijgt dan de ratio MB₂/MB₁ binnen 2 uur na aanvang van de pijn op de borst en piekt na 4-6 uur. Deze bepaling is gevoeliger gebleken dan de bepaling van het totale CK-MB (20). Echter de vele fout-positieve uitslagen bij patiënten met o.a. urineweginfecties, longoedeem en hartfalen, gevoegd bij de complexe analysetechniek, hebben ervoor gezorgd dat deze bepaling weinig ingang heeft gevonden.

Tabel 1. Criteria voor de ideale hartmerker

Moet voldoende specifiek zijn voor het aantonen van myocardschade in de aanwezigheid van skeletspierschade
Moet uiterst sensitief zijn en daardoor in staat zijn om zelfs geringe myocardschade aan te tonen
Moet een laag molecuulgewicht hebben en snel na myocardschade in de bloedbaan komen
Moet in hoeveelheden verschijnen die recht evenredig zijn met de omvang van de opgetreden schade
Moet voldoende lang in bloed verhoogd zijn (uren), zodat voor een goed diagnostisch venster wordt gezorgd; aan de andere kant mag deze merker ook weer niet te lang verhoogd zijn zodat ook hernieuwd optreden van hartschade adequaat kan worden aangetoond
Moet afwezig of in uiterst geringe hoeveelheden in de circulatie aanwezig zijn onder normale fysiologische omstandigheden, en de detectie van minimale verhogingen moet mogelijk zijn
Moet technisch gezien eenvoudig en niet duur te meten zijn

Glycogenfosforylase b (EC 2.4.1.1): Van dit sleutel-enzym in de glycogenolyse is het BB-iso-enzym (GPBB; 96 kD) de belangrijkste vorm in de humane hartspier. Tijdens perioden van ischemie wordt glycogeen afgebroken en komt het normaal aan structuurelementen gebonden GPBB als oplosbaar enzym in het cytosol beschikbaar. Bij voortduren van de ischemie, als de myocyt beschadigd raakt, komt GPBB vrij in de circulatie. Bij patiënten met myocardnecrose stijgt GPBB binnen 1-4 uur na aanvang van de klachten. GPBB heeft in dit tijdsinterval een veel hogere sensitiviteit in vergelijking tot myoglobine, CK-MB-‘massa’ en troponine (3, 21, 22). Bovendien is GPBB ook verhoogd bij patiënten met instabiele angina pectoris en reversibele ECG-veranderingen. Helaas lijkt GPBB niet volledig hartspecifiek en is tot op heden slechts op beperkte schaal onderzocht.

‘Fatty acid-binding protein’ (FABP): Dit eiwit heeft een laag molecuulgewicht (15 kD) en is in grote hoeveelheden (15-30%) aanwezig in cytosol. FABP is betrokken bij de opname, het intracellulaire transport en het metabolisme van vetzuren. Verschillende isovormen worden gevonden in hart, lever en darmen.

Tabel 2. Karakteristieken van diverse hartschade-/ischemiemerkers

Merker	Mol. gew. (in kD)	Tijd tot initiële stijging	Tijd tot piek-waarde	Terug naar baseline	Evenredig met omvang schade	Hart-specificiteit	Referentiewaarde [#]	Relatie met nierfalen
h-FABP	14-15	0.5-1,5 u	5-10 u	24 u	Ja	++	<6 µg/l	↑↑↑
Myoglobine	17,8	1-4 u	6-9 u	16-24 u	Ja	-	<90 µg/l	↑↑↑
Troponine I	23,5	3-12 u	24 u	5-10 dgn	Ja	+++	<0,5 µg/l	↑
Troponine T	37	3-12 u	12-48 u	10-15 dgn	Ja	+++	<0,1 µg/l	↑
CK-MB	86	3-12 u	24 u	2-3 dgn	?	++	<6% van CK / <5,0 µg/l	=
GPBB (mono-/dimeer)	96 / 195	1-3 u	4-7 u	20 u	?	+	<7 µg/l	=
IMA	60	0,2 u	?	6 u	Nee	-	75-100 kU/l	↑↑

[#]: Referentiewaarden sterk afhankelijk van methode. Afkortingen: h-FABP: ‘heart-type fatty acid-binding protein’; GPBB: ‘glycogen phosphorylase isoenzyme BB’; IMA: ischemie-gemodificeerd albumine.
 ↑: verhoogd; =: geen invloed; +++: zeer specifiek; -: niet specifiek.

Het harttype FABP (h-FABP) komt na myocardnecrose snel in grote hoeveelheden vrij in de circulatie (23-25). Net als myoglobine is h-FABP binnen 3 uur na aanvang van de klachten bij myocardnecrose sterk verhoogd. De concentratie daalt binnen 24 uur weer naar normale waarden. De sensitiviteit is duidelijk beter in vergelijking tot andere merkers (26). Door de snelle renale klaring kan met h-FABP een re-infarct dan ook gemakkelijk worden aangetoond. Echter, net als myoglobine lijkt ook h-FABP niet volledig hartspecifiek, omdat het ook in dwarsgestreept spierweefsel voorkomt, en treedt een reductie van de klaring op bij patiënten met verminderde nierfunctie (3, 24).

Ischemie-gemodificeerd albumine (IMA): IMA is een nieuwe loot aan de boom van de hartmerkers. De meting van IMA is gebaseerd op de ontdekking dat het N-terminale einde van humaan albumine een structuurverandering ondergaat als het blootgesteld wordt aan ischemisch weefsel, waardoor de capaciteit om ionen van overgangsmetalen te binden, wordt gereduceerd. Na een ischemische gebeurtenis treedt er een snelle stijging op van de concentratie van IMA in het bloed. Na het verdwijnen van de ischemie wordt de concentratie van IMA binnen enkele uren weer normaal. In tegenstelling tot andere merkers is de verhoging van IMA niet het gevolg van het vrijkomen door weefselnecrose/-schade, maar een gevolg van de lokaal in de circulatie optredende ischemie. De diagnostische waarde van het IMA zal in dit overzicht nader worden belicht.

Ischemie-gemodificeerd albumine (IMA): wat is dat?

IMA is door een dokter van de spoedeisende hulp die geïnteresseerd was in snelle merkers voor ischemie in de jaren negentig voor het eerst aangetoond (27, 28). Daarbij werd er verschil opgemerkt in het gedrag van albumine afkomstig van ischemische en niet-ischemische patiënten. Het gevolg daarvan was dat de bindingscapaciteit van albumine voor divalente metaalionen, zoals Cu^{2+} , Ni^{2+} en Co^{2+} , werd gereduceerd. Bij nader onderzoek is gebleken dat deze veranderende bindingscapaciteit wordt veroorzaakt door veranderingen in de aminozuurvolgorde van het N-terminale einde van albumine (28, 29). De veranderingen die deze gereduceerde bindingscapaciteit veroorzaken, zijn gelokaliseerd in de N-Asp-Ala-His-Lys-volgorde van albumine. Op basis van $^1\text{H-NMR}$ -spectroscopie blijkt dat bij de binding van overgangsmetalen aan albumine betrokken zijn: (a) de α -aminogroep van het N-terminale asparaginezuur (is essentieel voor de Co^{2+} -binding); (b) een stikstof van de imidazoolring van histidine; (c) de gedeprotoneerde stikstofatomen van de peptidebinding van alanine en (d) histidine en in het geval van de binding van Cu^{2+} , (e) ook de carboxylgroep van het N-terminale asparaginezuur en (f) mogelijk het stikstofatoom van de peptidebinding van lysine. De veranderingen in het N-terminale einde van albumine die de Co^{2+} -binding verminderen (stijgende IMA-concentratie) treden al op binnen enkele minuten na het ontstaan van de ischemie en worden in verband gebracht met een verminderde zuurstofspanning, acidose, de vorming van vrije radicalen en een verstoring van de Na- en Ca-pompfuncties (30-32). De IMA-

concentratie in bloed daalt weer naar normale waarden in een tijdsbestek van enkele uren na verdwijnen van de ischemie. Hoewel het exacte mechanisme van deze veranderingen in het N-terminale einde van albumine nog niet bekend is, lijkt het aannemelijk dat door de ischemie de laatste twee aminozuren van het N-terminale einde worden afgesplitst (33).

Op basis van bovengenoemde veranderingen is de 'Albumine Cobalt Binding'-(ACBTM)-test ontwikkeld (Ischemia Technologies Inc, Denver, CO, USA), waarbij de capaciteit van serumalbumine om kobalt te binden wordt gemeten. In het kort komt het erop neer dat een oplossing met CoCl_2 aan serum wordt toegevoegd. Het Co^{2+} wordt aan het N-terminale einde van normaal albumine gebonden, maar niet aan het IMA. Het niet-albuminegebonden Co^{2+} vormt vervolgens een gekleurd complex met dithiotreitol (DTT) dat spectrofotometrisch kan worden gemeten bij 500 nm. De kleurvorming is recht evenredig met de hoeveelheid niet-gebonden Co^{2+} , d.w.z. met de hoeveelheid IMA. Met deze ACBTM-test die door de FDA in 2003 is goedgekeurd (34), wordt in het serum van ischemische patiënten een grotere hoeveelheid IMA gevonden.

IMA bij acute coronaire syndromen (ACS)

Aangezien IMA een potentiële merker is voor myocardischemie, is gepostuleerd dat deze ACBTM-test gebruikt kan worden om patiënten, die zich aandienen op een spoedeisende hulp (eerste harthulp) met klachten van pijn op de borst, te stratificeren. Hoewel de meeste studies in kleine patiëntengroepen hebben plaatsgevonden en vaak een verschillende studieopzet vertoonden, zijn de eerste resultaten van deze studies bemoedigend. Zo zijn in één studie de IMA-resultaten bij opname gebruikt om troponine-positieve (35/224) of -negatieve resultaten 6-24 na presentatie, te voorspellen (31). Met een ROC-curve-gebaseerde cut-off-waarde van 75 kU/l, is voor alleen de IMA-resultaten (zonder ECG) een hoge negatief-voorspellende waarde (NPV) van 96% (diagnostische sensitiviteit/specificiteit: 83%/69%) gevonden. Dit resultaat laat zien dat het bepalen van IMA een nieuwe dimensie kan toevoegen aan de diagnostiek en de behandeling van ACS. Immers in de eerste uren na presentatie hebben de troponines een beperkte diagnostische sensitiviteit (30-50%) bij patiënten met pijn op de borst (35). In een andere studie (36) zijn bij 251 patiënten (10% met ACS) de resultaten van de cardiale risicoschatting (CRA: 'cardiac risk assessment') bij opname vergeleken met de uiteindelijke klinische diagnose (inclusief hartkatheterisatie). Voor de CRA is gebruik gemaakt van de demografische gegevens, het risicoprofiel, de pijnklachten, het ECG en de necrosemarkers op het moment van opname, al dan niet aangevuld met de IMA-resultaten. Zonder gebruik te maken van de IMA-resultaten werd bij 66 patiënten het cardiale risico zeer laag (d.w.z. geen opname) ingeschat, maar met inachtneming van de IMA-resultaten steeg dit aantal patiënten tot 236. Geen enkele patiënt met een negatieve IMA bleek een ACS te hebben, m.a.w. de NPV is 100%. De conclusie van dit artikel is dat IMA een nuttige merker is

voor risicostratificatie bij patiënten met pijn op de borst. Recent hebben Sinha et al. (37) in een prospectieve studie de klinische bruikbaarheid van IMA, TnI en het ECG apart en in combinaties vergeleken bij patiënten die zich op de spoedeisende hulp presenteerden met symptomen verdacht voor ACS. De diagnostische sensitiviteit bij opname was voor IMA, TnI of ECG alleen respectievelijk 82%, 45% en 20%. Bij de combinatie van deze drie merkers steeg de diagnostische sensitiviteit tot 95%, met een NPV van 84%, terwijl bij gebruik van de combinatie van TnI en ECG de diagnostische sensitiviteit 53% en de NPV 53% was. Als conclusie wordt gesteld dat toevoegen van IMA aan het huidige standaardpakket, enerzijds extra patiënten kan identificeren met ischemische hartziekten die profijt kunnen hebben van een vroegtijdige behandeling en anderzijds ischemische hartziekten betrouwbaarder kan uitsluiten en dat hier geen langdurige evaluatietijd (9-12 uur) of opname voor nodig is (14). Echter onderscheid tussen ischemische patiënten met en zonder een myocardinfarct kan met de IMA-test niet betrouwbaar worden gemaakt (38).

IMA in relatie tot percutane transluminale coronaire angioplastiek (PTCA)

Bij patiënten die een PTCA ondergingen, is IMA ook geëvalueerd. In deze patiëntengroep (n=41), waar kortdurend ischemie optreedt, onderzochten Bar-Or et al. (39) de veranderingen in de IMA-waarden tijdens de eerste 24-uur na PTCA en vergeleken die uitkomsten met CK-MB, myoglobine en cTnI. Direct aansluitend op de PTCA waren de IMA-resultaten significant verhoogd; binnen 6 uur waren ze weer normaal. Geen van de andere merkers liet direct na de PTCA een verhoogde waarde zien, maar 6 en 24 uur na de PTCA waren ze wel significant gestegen ten opzichte van de uitgangswaarden. Deze resultaten laten zien dat IMA als een snelle merker voor myocardischemie kan functioneren en dat IMA eerder verhoogd is dan elk van de andere merkers voor myocardnecrose. In een andere studie werd voorafgaand aan de PTCA en 5 min. erna IMA gemeten bij 34 patiënten (40). Vervolgens werd de associatie tussen IMA en het aantal ballondilataties, de inflatiedruk en de inflatieduur onderzocht. Het IMA-gehalte na de PTCA was significant verhoogd en er bleek een sterke correlatie tussen inflatieduur, inflatiedruk en het aantal ballondilataties en de IMA-resultaten te bestaan. Uit deze resultaten kan worden afgeleid dat IMA niet alleen een merker is voor het optreden van een ischemische gebeurtenis, maar ook kan dienen als een indicator van de ernst van de ischemie.

Zoals reeds eerder opgemerkt, wordt gesuggereerd dat de veranderde bindingscapaciteit van albumine ten gevolge van ischemische omstandigheden, het resultaat zou kunnen zijn van blootstelling aan reactieve zuurstofbestanddelen (ROS). Sinha et al. (41) hebben naar de IMA-spiegels gekeken na PTCA en deze vergeleken met 8-epi-prostaglandine $F_{2\alpha}$, dat gevormd wordt door oxidatie van arachidonzuur onder invloed van vrije radicalen (42). Belangwekkend is dat 8-epi-prostaglandine $F_{2\alpha}$, in slechts 50% van de

patiënten verhoogd is, terwijl IMA significant verhoogd was bij 18 van de 19 patiënten die een PTCA hadden ondergaan. Deze resultaten bevestigen de eerdere conclusies dat IMA een nuttige merker is voor de voorbijgaande ischemie ten gevolge van een PTCA. Ook na cardioversie, in verband met atriumfibrilleren, is gebleken dat de IMA-resultaten hoger zijn bij die patiënten waarbij de cardioversie ECG-veranderingen (ST-depressie en negatieve T-toppen) tot gevolg heeft (43). Ook deze bevindingen lijken erop te wijzen dat voor voorbijgaande myocardische ischemie IMA een nuttige merker is.

Beperkingen van de IMA-test

Hoewel verschillende studies hebben aangetoond dat IMA een nuttige rol zou kunnen vervullen bij het aantonen/uitsluiten van ischemische hartziekten, heeft ook deze ACBTM-test beperkingen. Ten eerste is er tot op heden geen gouden standaard voor cardiale ischemie. In de meeste studies is IMA bij cardiale patiënten vergeleken met troponine-uitslagen als eindpunt. Het belangrijkste bezwaar hiervan is dat men een positieve IMA kan hebben met een negatieve troponine, omdat reversibele ischemie niet altijd tot myocardnecrose leidt. Daarbij is het nog onbekend of patiënten met een positieve IMA in combinatie met negatieve necrosemerkers (cTnI of cTnT) en een negatief ECG voordeel hebben van interventies. Interpretatie wordt verder bemoeilijkt omdat de gebruikte cut-off-waarde in de verschillende studies nogal varieert (van 75-100 kU/l). Ook is het zo dat de wijze waarop de verandering van de albuminebinding tot stand komt nog niet opgehelderd is. Hoewel de pH in bloed strak gereguleerd wordt, is het voorstelbaar dat op micro-niveau bij ischemie toch een lagere pH kan optreden, waardoor een verhoging van het IMA wordt veroorzaakt. Mogelijk zou hierdoor ook een, nog niet onderzocht, verband kunnen worden aangetoond tussen de stijging van IMA met lactaat als merker voor verminderde oxygenatie. Bovendien is niet bekend of de normalisatie van IMA komt doordat de ischemische veranderingen in het albumine reversibel zijn bij revascularisatie of dat het 'permanent' gemodificeerde albumine sneller wordt afgebroken. Theoretisch valt het verder te verwachten dat ook bij andere vormen van ischemie IMA verhoogd zou kunnen zijn. Uit beperkt onderzoek blijkt verhoging van IMA inderdaad bij andere vormen van ischemie op te treden, zoals bijv. bij skeletspierischemie, gastro-intestinale ischemie, beroerten, terminale nierinsufficiëntie en bij sommige maligniteiten (44-46). Hierdoor kan de lage specificiteit van de test worden verklaard. Zo bleek bij een groep marathon lopers IMA niet aansluitend, maar 24-48 uur na de marathon verhoogd te zijn, hetgeen suggereert dat niet skeletspierischemie tijdens de inspanning invloed op de IMA-spiegels had, maar dat deze verhoging door een ander mechanisme (inspanningsgeïnduceerde latente gastro-intestinale ischemie?) tot stand komt. Ook zijn er nog geen gegevens bekend over de IMA-spiegels bij ziekten die vaak gepaard gaan met ischemische hartziekten, zoals diabetes mellitus, hartfalen, chronische nierziekten en hypertensie. Vooral nog lijkt de IMA-test, door de

hoge NPV, de belangrijkste toepassing te vinden in het uitsluiten van acute ischemische hartziekten bij patiënten die zich op de spoedeisende hulp aandienen. Echter, omdat IMA snel stijgt en daalt na een ischemische periode, is het tijdstip van monsternamen in relatie tot het ontstaan van de klachten zeer belangrijk (smal diagnostisch venster). Omdat in de test de hoeveelheid niet door serumalbumine gebonden kobalt wordt gemeten, lijkt het zeer aannemelijk dat een redelijk normale concentratie van albumine noodzakelijk is. Het effect van sterk verlaagde (of sterk verhoogde) albumineconcentraties kan de interpretatie beïnvloeden. Hoe groot deze effecten kunnen zijn is niet bekend, maar in het testprotocol wordt wel gemeld dat bij albumineconcentraties < 20 g/l (en >55 g/l) IMA niet betrouwbaar gemeten kan worden. In hoeverre voor afwijkende albumineconcentraties kan worden gecorrigeerd is niet duidelijk. Tot slot moet bij het pre-analytische traject een aantal voorzorgen in acht worden genomen om tot een betrouwbaar resultaat te komen (geen afnamebuizen met chelatoren; analyse binnen 2,5 uur na afname; geen monsterverdunning).

Conclusies

IMA lijkt een nuttige vroege merker voor cardiale ischemie; het is al enkele minuten na de ischemische gebeurtenis verhoogd. Verder onderzoek is echter nodig om de test beter te karakteriseren en inzicht te verkrijgen in de kinetiek van IMA bij ACS. Het toevoegen van IMA aan conventionele testen zoals ECG, troponine of CK-MB kan het uitsluiten van ischemische hartziekten bij patiënten die zich melden met klachten van acute pijn op de borst op de spoedeisende hulp verbeteren.

Literatuur

- Apple FS. Acute myocardial infarction and coronary perfusion: serum cardiac markers for the 1990s. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 217-226.
- Bakker AJ. New biochemical markers in the early detection of acute myocardial infarction. Proefschrift. Universiteit van Amsterdam 1994.
- Mair J. Progress in myocardial damage detection: new biochemical markers for clinicians. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1997; 34: 1-66.
- Chu WW, Dieter RS, Stone CK. A review of clinically relevant cardiac biochemical markers. *WMJ* 2002; 101: 40-48.
- Penttilä I, Penttilä K, Rantanen T. Laboratory diagnosis of patients with acute chest pain. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 187-197.
- Alpert JS, Thygesen K. (The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee). Myocardial infarction redefined – A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502-1513.
- Freda BJ, Tang WHW, Lente F van, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 20656-20671.
- Willging S, Keller F, Steinbach G. Specificity of cardiac troponins I and T in renal disease. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 87-92.
- Ziebig, R, Lun A, Hocher B, Priem F, Altermann C, Asmus G, Kern H, et al. Renal elimination of troponin T and Troponin I. *Clin Chem* 1003; 49: 1191-1193.
- Diris JH, Hackeng CM, Kooman JP, Pinto YM, Hermens WT, Dieijen-Visser MP van. Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. *Circulation* 2004; 109: 23-25.
- Lamb EJ, Webb MC, Abbas NA. The significance of serum troponin T in patients with kidney disease: a review of the literature. *Ann Clin Biochem* 2004; 41: 1-9.
- Char DM, Israel E, Ladenson J. Early laboratory indicators of acute myocardial infarction. *Emerg Med Clinics North Am* 1998; 16: 519-539.
- Lee TH, Juarez G, Cook EF, Weisberg MC, Rouan GW, Brand DA, Goldman L. Ruling out acute myocardial infarction. A prospective multicenter validation of a 12-hour strategy for patients at low risk. *N Engl J Med* 1991; 324: 1239-1246.
- Sacchetti A. Ischemia modified albumin: a new biochemical marker of myocardial ischaemia. *Emerg Med J* 2004; 21: 3-4.
- Stone MJ, Waterman MR, Harimoto D, Murray G, Wilson N, Platt MR, Blomqvist G, Willerson JT. Serum myoglobin level as diagnostic test in patients with acute myocardial infarctions. *Br Heart J* 1977; 39: 375-380.
- Roberts R. Myoglobinemia as an index to myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1977; 87: 788-789.
- Woo J, Lacbawan FL, Sunheimer R, LeFever D, McCabe HB. Is myoglobin useful in the diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department setting? *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 725-729.
- De Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT. Value of myoglobin, troponin T and CK-MB mass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation* 1995; 92: 3401-3407.
- Swaanenburg JCJM. The biochemical and clinical assessment of cardiac markers for the detection of various forms of myocardial tissue damage. Proefschrift. Rijks Universiteit Groningen 1995.
- Puleo PR, Meyer D, Wathen C, Tawa CB, Wheeler S, Hamburg RJ, Ali N, et al. Use of a rapid assay of subforms of creatinekinase MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994; 331: 561-566.
- Rabitzsch G, Kössler A, Krause E-G. Immunoinhibitions-test für humane Glycogenphosphorylase BB zur Diagnostik des akuten Myokardinfarktes. *Z Med Lab Diagn* 1989; 30: 25-27.
- Mair J. Glycogen phosphorylase isoenzyme BB to diagnose ischaemic myocardial damage. *Clin Chim Acta* 1998; 272: 79-86.
- Tanaka T, Hirota Y, Sohmiya K-I, Nishimura S, Kawamura K. Serum and urinary human heart fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 1991; 24: 195-201.
- Kleine AH, Glatz JFC, Nieuwenhoven FA van, Vusse GJ van der. Release of heart fatty acid-binding protein into plasma after acute myocardial infarction in man. *Mol Cell Biochem* 1992; 116: 155-162.
- Glatz JFC, Kleine AH, Nieuwenhoven FA van, Hermens WT, Dieijen-Visser MP van, Vusse GL van der. Fatty-acid-binding protein as a plasma marker for the estimation of myocardial infarct size in humans. *Br Heart J* 1994; 71: 135-140.
- Ishii J, Wang JH, Naruse H, Taga S, Kinoshita M, Kurokawa H, Iwase M, et al. Serum concentrations of myoglobin vs human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1997; 43: 1372-1378.
- Bar-Or D, Lau E, Rao N, Bampos N, Winkler JV, Curtis CG. Reduction in the cobalt binding capacity of human serum albumin with myocardial ischemia (Abstract). *Ann Emerg Med* 1999; 34: S56.
- Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for ischemia-a preliminary report. *J Emergency Med* 2000; 19: 311-315.

29. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bampos N, Lau E. Characterization of the Co²⁺ and Ni²⁺ binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin: An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. *Eur J Biochem* 2001; 268: 42-47.
30. Chan B, Dodsworth N, Woodrow J, Tucker A, Harris R. Site specific N-terminus auto degradation of human serum albumin. *Eur J Biochem* 1995; 227: 254-258.
31. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, Wu AHB, Holtman V, Painter P, Branham E, et al. Characteristics of an albumin cobalt binding test for the assessment of acute coronary syndrome patients: A multicenter study. *Clin Chem* 2001; 47: 464-470.
32. Fagan GJ, Wayment H, Morris DL, Crosby PA. The albumin cobalt binding test: analytical performance of a new automated chemistry assay for the detection of ischemia modified albumin (IMATM). *J Clin Ligand Assay* 2002; 25: 178-187.
33. Al-Saad KA, Wayment H, Clowers BH, et al. Ischemia modified albumin characterized and determined by mass spectrometry. Proc. 50th conf. on mass spectrometry and allied topics. Orlando, Florida, 2002.
34. U.S. Food and Drug Administration. FDA clears new lab test to help rule out heart attack. FDA Talk Paper. Feb 14, 2003: www.fda.gov/bbs/topics.
35. Mair j, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf M. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1995; 41: 1266-1272.
36. Pollack CV, Peacock WF, Summers RW, Fesmire FM, Holroyd BR, Kirk JD, Mannion TM. Ischemia-modified albumin (IMA) is useful in risk stratification of emergency department chest pain patients. *Acad Emerg Med* 2003; 10: 555-556.
37. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski J-C. Role of "ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004; 21: 29-34.
38. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H, Honda SAA, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003; 49: 581-585.
39. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* 2001; 141: 985-991.
40. Quiles J, Roy D, Gaze D, Paula Garrido I, Avanzas P, Sinha M, Kaski J-C. Relation of ischemia modified albumin (IMA) levels following elective angioplasty for stable angina pectoris to duration of balloon-induced myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2003; 92: 322-324.
41. Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR, Collinson PO, Kaski J-C. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2003; 107: 2403-2405.
42. Delanty N, Delanty N, Reilly M, Pratico D, FitzGerald DJ, Lawson JA, FitzGerald GA. 8-Epi PGF₂α: specific analysis of an isoeicosanoid as an index of oxidant stress in vivo. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 15-19.
43. Roy D, Quiles J, Sinha M, Aldama G, Gaze D, Collinson P, Kaski JC. Effect of direct-current cardioversion on ischemia-modified albumin levels in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004; 93: 366-368.
44. Roy D, Quiles, Sharma R, et al. Ischemia-Modified Albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia. *Clin Chem* 2004; 50: 1656-1660.
45. Wu AHB. The ischemia-modified albumin biomarker for myocardial ischemia. *Medical Laboratory Observer* 2003; June: 36-40.
46. Apple FS, Quist HE, Otto AP, Mathews WE, Murakami MM. Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathon race. *Clin Chem* 2002; 48: 1097-1100.

Summary

Ischemia-Modified albumin (IMA): an early marker for myocardial ischemia? Ajubi NE and Bakker AJ. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2004; 29: 302-307.

Biochemical markers for the diagnosis of acute myocardial infarction are in use for several decades. Although many of these markers proved useful, each lacked sensitivity and specificity. With the introduction of cardiac specific troponins in the early nineties, a new era of cardiac testing was introduced. While troponins have improved specificity, they have average sensitivity when used to stratify patients presenting within hours after onset of symptoms suggesting myocardial infarction. Other markers proposed as early indicators of cardiac injury include myoglobin, heart-type fatty acid-binding protein, and glycogen isophosphorylase BB. Recently, Ischemia Modified Albumin (IMA) was added to this list. This review deals with various aspects of this new test and its shortcomings. The IMA test could be an important tool for early stratification of patients with symptoms suggestive of myocardial infarction, but several issues still need to be solved to better characterise this test and its potential use.

Key words: AMI; cardiac markers; troponins; IMA